

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ПРОГРАМНИХ СИСТЕМ НАН УКРАЇНИ

На правах рукопису

ЛІССОВ ПАВЛО МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 612.13+51.76+519.876.5

**МОДЕЛЮВАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ
ГЕМОДИНАМІКИ ЛЮДИНИ В УМОВАХ ЗМІННОГО
АТМОСФЕРНОГО ТИСКУ**

05.13.09 – медична і біологічна інформатика та кібернетика

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук

Науковий керівник:
Григорян Рафік Давидович,
доктор біологічних наук

Київ – 2011

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	6
Розділ 1. Огляд літератури	15
1.1. Вплив атмосфери на стан людини	15
1.2. Теоретичне осмислення проблеми.....	16
1.3. Вплив атмосферного тиску на гемодинаміку людини.....	17
1.4. Моделювання серцево-судинної системи	18
1.5. Моделювання рефлекторної регуляції кровообігу.....	27
1.6. Моделювання екскреторної функції нирок.....	28
1.7. Технологія обчислювальних експериментів.....	30
1.8. Висновки по розділу.....	35
Розділ 2. Розробка проблемно-орієнтованих математичних моделей фізіологічних систем і процесів.....	37
2.1. Концептуальне моделювання	37
2.2. Модель судинної системи.....	40
2.2.1. Опис судинної ділянки.....	42
2.2.2. Опис судинної мережі	46
2.3. Моделі насосної функції серця.....	48
2.3.1. Серце як пульсуюча камера.....	49
2.3.2. Серце як постійний насос	53
2.4. Модель динаміки рідин у тканинах тіла.....	53
2.5. Модель екскреторної функції нирок.....	57
2.6. Модель фізіологічної регуляції гемодинаміки	60

2.7. Висновки по розділу.....	62
Розділ 3. Розробка моделей і алгоритмів організації обчислювальних експериментів	64
3.1. Концептуальна модель СПМК	64
3.2. Програмна реалізація СПМК.....	66
3.2.1. Обмеження модуля математичної моделі	68
3.2.2. Архітектура моделювального комплексу	69
3.2.3. Структура СПМК.....	71
3.2.4. Опис судинної мережі	74
3.2.5. Моделювання насосної функції серця на різних проміжках часу.....	78
3.2.6. Організація потоків обчислень.....	79
3.3. Оптимізація розрахунків математичної моделі	79
3.3.1. Обґрунтування оптимального кроку обчислень.....	82
3.4. Обґрунтування вибору методів для чисельного розв'язання рівнянь математичних моделей.....	86
3.5. Інтеграція зі сторонніми комплексами	88
3.5.1. Інтеграція з JSim	89
3.5.2. Обчислення на супер-ЕОМ.....	91
3.6. Висновки по розділу	94
Розділ 4. Дослідження адекватності розробленої математичної моделі фізіологічних систем.....	96
4.1. Обґрунтування констант МФС.....	97
4.1.1. Константи моделі серцево-судинної системи.....	97
4.1.2. Константи моделі нирок	98

4.1.3. Константи моделі барорефлекторної регуляції гемодинаміки.....	99
4.1.4. Константи моделі, що описує динаміку рідин лімфатичної, клітинної та міжклітинної систем.....	100
4.2. Перевірка критерію Марчука	101
4.3. Тестові експерименти на МФС	102
4.3.1. Контрольний експеримент без навантаження	102
4.3.2. Реакція МФС на втрату крові	104
4.3.3. Реакція МФС на ортостатичне навантаження.	107
4.4. Реакція МФС на зміни атмосферного тиску	111
4.4.1. Локальні зміни зовнішнього тиску	111
4.4.2. Реакція МФС на проходження атмосферних фронтів	114
4.4.3. Імітація польоту людини на пасажирському літаку	118
4.5. Статична залежність між зовнішнім тиском та перерозподілом рідини в компартментах тіла людини.....	119
4.6. Висновки по розділу.....	122
Заключення	124
Висновки	126
Список використаних джерел	128
Додаток А. Екранні форми комплексу.....	142
Додаток Б. Діаграма класів моделювального комплексу	146
Додаток В. Блок-схеми алгоритмів СПМК	147
Додаток Г. Лістинги основних компонентів програмного моделювального комплексу.....	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АДГ	антидіуретичний гормон
АТ	атмосферний тиск
АСУ	автоматизована система управління
ВТНТ	від'ємний тиск навколо нижньої частини тіла
ЕОМ	електронна обчислювальна машина
ЗПО	загальний периферичний опір
ККМ	комплексна кількісна модель
ЛО	людина-оператор
МЗ	метеозалежність
МФС	модель функціональних систем
ООП	об'єктно-орієнтоване програмування
ПК	персональний комп'ютер
СПМК	спеціалізований програмно-моделюючий комплекс
ССС	серцево-судинна система
ЧСС	частота серцевих скорочень
MML	mathematic markup language
SBML	systems biology markup language
UML	unified modeling language
XML	extensible markup language

ВСТУП

Як узагальнене метеорологічне поняття, погода має різні фізико-хімічні складові, кожна з яких окремо специфічно впливає на фізіологію людини. Серед таких складових погоди можна виділити зміни тиску, температури, вологості, коливання вмісту кисню в атмосфері, швидкості вітру. Часто погодні зміни містять у собі довільну комбінацію перерахованих складових. В екстремальних ситуаціях зміни погоди викликають патологічну чутливість, відому під терміном «метеозалежність».

Масові дослідження [1, 2, 3] виявили, що характерні для метеозалежних людей транзиторні головні болі або мігрені корелюють із змінами зовнішньої температури та атмосферного тиску, явні ефекти виявлено приблизно у 30-35% відсотків населення. При цьому автори відзначають, що механізми, які лежать в основі подібних кореляцій, залишаються невідомими. Тим часом, незнання механізму впливу хоча б однієї складової погоди на фізіологічні процеси істотно ускладнює медичну допомогу метеозалежним людям.

Актуальність теми. Серед ряду факторів впливу погоди на організм найменш вивченим є механізм чутливості гемодинаміки до змін тиску. Атмосферний тиск (АТ) не тільки модулює концентрацію кисню в повітрі, але також безпосередньо впливає на організм як зовнішній незалежний фізичний фактор. Фізіологічні уявлення про шляхи передачі зовнішнього зміненого тиску в структури організму та механізми реагування, побудовані на основі емпіричних досліджень. Вони в основному стосуються легенів та серцево-судинної системи з урахуванням короткотривалих барорецепторних реакцій і не відображають всіх аспектів реагування організму людини на нестійкості атмосферного тиску.

Поряд з медико-фізіологічним аспектом метеозалежності, не менш важливий її аспект стосується вразливості функціональної надійності людини-оператора (ЛО) до змін погоди. В більшості сучасних систем

реального часу остаточне рішення приймає ЛО. Відомо, що близько 75% масштабних техногенних катастроф мали антропогенну природу [4]. Але існуючі емпіричні підходи до оцінки надійності ЛО не враховують механізми можливого зв'язку між фізіологічною нестабільністю та неадекватним фізіологічним забезпеченням процесу діяльності ЛО, з одного боку, і нестабільністю фізико-хімічного стану атмосферного повітря, з іншого боку. Більш того, хоча серцево-судинна система (ССС) розглядається в якості системи, що в основному детермінує метеочутливість людини, обмежені медико-фізіологічні уявлення про роль атмосферного тиску у формуванні нормального кровообігу, загальної гемодинаміки та її регіональних характеристик, не дозволяють організувати адекватну профілактику ні погіршення антропогенної надійності АСУ реального часу, ні метеозалежних пацієнтів взагалі. Усвідомлення цього факту вимагає пошуку альтернативних методологічних та технологічних підходів до поглибленого вивчення механізму, що обумовлює реакції ССС на зміни АТ.

В обох аспектах проблеми вивчення метеозалежності як найбільш адекватну альтернативу можна застосувати метод математичного моделювання. Він на сьогодні є потужним засобом вивчення проблем, які з технічних чи етичних причин не піддаються експериментальному вивченню [5, 6, 7, 8]. Математичне моделювання дозволить всебічно проаналізувати фізіологічні ефекти, що визначають незалежність гемодинаміки від сталого рівня АТ на тлі її явних реакцій на динаміку АТ. Проблема в тому, що незважаючи на величезну кількість різних моделей гемодинаміки людини, до цих пір немає жодної моделі, що описує довготривалі зв'язки між гемодинамікою і АТ. Наявність такої моделі дозволила б істотно розширити і поглибити наші знання про механізми впливу АТ на кровообіг та оптимізувати алгоритми діагностики, профілактики та лікування метеочутливості. Як окремий компонент, що входить до складу комплексної моделі, котра ураховує та інтегрує інші аспекти впливу погодних факторів на фізіологію людини, така модель буде сучасним дослідницьким інструментом

для здобуття нових фундаментальних знань про фізіологію здоров'я людини шляхом комп'ютерних імітаційних досліджень. Лише на базі всебічних емпіричних та теоретичних знань можна вирішити актуальну медично-технічну проблему профілактики метеозалежності людини.

На сучасному рівні розвитку інформаційних технологій компоненти комплексної моделі повинні розроблятися в рамках єдиної технології, що дозволяє користувачеві, який є професіоналом у біомедичній області, без особливої складності оперувати з базовою версією математичних моделей фізіологічних процесів, а також модифікувати ці моделі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконувалась в рамках роботи над науковими темами та програмами відділу проблем моделювання та надійності людино-машинних систем Інституту програмних систем НАН України:

1. НДР «Розробка математичних моделей та комп'ютерних технологій дослідження та оцінки антропогенної надійності людино-машинних систем». Номер держреєстрації 0102U005996 (01.01.2002р. – 31.12.2006р.).
2. Створення орієнтованої на суперкомп'ютерні технології моделі серцево-судинної системи людини. Номер держреєстрації 0106U009010 (26.07.2006 р. – 31.12. 2006 р.).
3. Розробка комп'ютерних моделей механізмів адаптивного реагування організму людини на екзобародинаміку. Номер держреєстрації 0108U007072 (22.05.2007р. – 31.12.2009рр.).
4. Розробка математичних моделей і комп'ютерної технології для дослідження та оптимізації умов надійного функціонування людини-оператора в нестабільному середовищі. Номер держреєстрації 0107U002203 (01.01.2007 р. – 31.12.2011р.).

Мета і задачі дослідження. Мета роботи полягає у побудові математичної моделі та моделювального комплексу для дослідження

механізму впливу атмосферного тиску на гемодинаміку і гідродинаміку людини. Для досягнення даної мети необхідно вирішити такі задачі:

1. Побудувати концептуальну модель впливу атмосферного тиску на гемодинаміку людини і визначити функціональні системи організму людини, стан яких може знаходитись під впливом атмосферного тиску.

2. Розробити автономні математичні моделі зазначених фізіологічних систем з урахуванням механізмів впливу змінного атмосферного тиску на функції кожної системи.

3. Розробити проблемно-орієнтовану програмну технологію для проведення імітаційних експериментів за розробленими моделями.

4. Провести налаштування базових моделей, інтегрувати їх в єдиний дослідницький комплекс та провести імітаційні дослідження для доведення адекватності розробленого комплексу моделей.

5. За допомогою створеного комплексу дослідити роль перерозподілу рідин в організмі людини в реакції гемодинаміки людини на зміни атмосферного тиску.

Об'єкт дослідження – гемодинаміка і гідродинаміка організму людини під впливом змінного атмосферного тиску.

Предмет дослідження – математична модель функціональних систем організму, яка описує зміни в часі основних показників гемодинаміки (тиск, потік та об'єм крові в серцево-судинній системі) з урахуванням екскреторної функції нирок, перерозподілу рідини у внутрішньоклітинному, міжклітинному просторах та лімфатичній системі під впливом зовнішнього атмосферного тиску.

Методи дослідження. В роботі використано системний аналіз, апарат диференційних рівнянь, методи чисельного розв'язання рівнянь, в тому числі чисельне інтегрування, а також методи чисельного аналізу. Для створення програмного комплексу використано апарат методів об'єктно-орієнтованого аналізу, проектування та програмування. Для визначення адекватності

розроблених математичних моделей використано методику якісного аналізу складних систем та порівняння з даними експериментальних досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

- вперше створено комплексну математичну модель для опису гемодинаміки у судинній мережі людини під впливом змін атмосферного тиску та гравітації з урахуванням механізмів барорецепторної регуляції гемодинаміки, діяльності нирок та перерозподілу рідини між тканинами тіла;

- модифіковано математичні моделі функціональних систем організму (серцево-судинної системи, нирок) шляхом урахування впливу атмосферного тиску на гемодинаміку;

- вперше розроблено технологію моделювання, яка базується на представленні математичних моделей окремих фізіологічних систем у вигляді окремих програмних модулів з визначеним програмним інтерфейсом;

- вперше показано, що перерозподіл рідин в організмі людини між різними анатомічними структурами забезпечує підтримку нормального артеріального тиску при змінах зовнішнього атмосферного тиску.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення полягає у тому, що моделі дозволяють отримати нові дані в сфері опису гемодинаміки людини в умовах змінного атмосферного тиску. Це необхідно для розробки методів терапії для метеозалежних та пошуку шляхів лікування захворювань, які загострюються під впливом змін атмосферного тиску.

Впровадження технології моделювання у Відділі по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України забезпечило дослідників інструментом, що спрощує створення та налаштування математичних моделей та надає засоби зручного аналізу результатів модельних експериментів.

Впровадження моделювального комплексу в Інституті прикладних проблем фізики і біофізики НАН України дозволяє співробітникам інституту досліджувати вплив змін атмосферного тиску навколо всього організму і

його окремих частин, змін положення тіла та гравітації на основні показники гемодинаміки.

Особистий внесок здобувача. Теоретичні результати дисертаційної роботи, а саме удосконалення математичних моделей та оформлення їх як цілісного комплексу, а також опис технології моделювання – виконані дисертантом самостійно. Дисертантом самостійно спроектовано та реалізовано програмне забезпечення моделюючого комплексу.

У роботах, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить [9] – опис технології моделювання гемодинаміки людини, принципів побудови та програмної реалізації моделювального комплексу, а також опис модифікацій математичної моделі серцево-судинної системи (ССС); [10] – опис комплексу математичних моделей ССС, нирок, барорецепторної регуляції гемодинаміки, принципів їх взаємодії; [11] – опис математичної моделі впливу АТ на гемодинаміку людини з урахуванням екскреторної функції нирок, барорецепторної регуляції гемодинаміки та перерозподілу рідин у внутрішньоклітинному, міжклітинному просторах та лімфатичній системі, а також результати моделювання реакції гемодинаміки на зміни атмосферного тиску; [12] – математичні моделі та результати експериментів на них, які підтверджують визначальну роль перерозподілу рідин в підтримці атмосферного тиску; [13] – опис математичної моделі ССС та програмної реалізації комплексу, а також формулювання основних принципів впливу атмосферного тиску на гемодинаміку; [14] – опис математичної моделі серцево-судинної системи; [15] – результати експериментів на математичній моделі.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були представлені на наукових семінарах Інституту програмних систем НАН України і Міжнародного науково-навчального центру технологій та систем НАН та МОН України; міжнародних науково-практичних конференціях «Шоста міжнародна науково-практична конференція по програмуванню УкрПРОГ-2008» (Київ, 2008), «Сучасні проблеми прикладної математики та

інформатики СППМІ-2008» (Львів, 2008), I Всеукраїнський з'їзд «Медична та біологічна інформатика та кібернетика» (Київ, 2010), «Проблеми прийняття рішень в умовах невизначеності PDMU-2005» (Бердянськ, 2005), Society For Risk Analysis Annual Meeting (Orlando, USA, 2005).

Публікації. Основні результати роботи викладені в 10 публікаціях, з них 5 у наукових фахових виданнях ВАК України, 5 – тези доповідей та матеріали конференцій.

Структура та обсяг роботи. Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел із 132 найменувань, додатків (19 стор.). Основна частина займає 118 сторінок друкованого тексту, ілюстрована 24 рисунками та 6 таблицями. Загальний обсяг дисертаційної роботи – 160 стор.

У **першому розділі** проведено огляд існуючих підходів до вирішення поставлених задач. Проаналізовано сучасні тенденції опису механізмів впливу атмосферного тиску на організм людини, наведені базові експериментальні відомості.

Проведено огляд існуючих гіпотез чутливості до атмосферного тиску, в тому числі опис механізмів перерозподілу рідини в організмі внаслідок різних властивостей тканин тіла. Показано, що дані механізми можуть суттєво впливати на стан людини і запропоновано використати математичне моделювання для обґрунтування даної гіпотези.

Виділені основні функціональні системи організму, що приймають участь у даних процесах. Показано, що незважаючи на наявність окремих моделей таких систем немає єдиної комплексної моделі, придатної до вирішення задач дослідження.

Проведено огляд існуючих моделей серцево-судинної системи з розподіленими та зосередженими параметрами і показано що для задач дослідження найкраще підходить модель з зосередженими параметрами. Проведено огляд переваг і недоліків існуючих моделей ССС.

Наведено огляд моделей екскреторної функції нирок і барорецепторної регуляції гемодинаміки, при цьому особливу увагу приділено тим властивостям даних моделей, які знаходяться під впливом прямої чи непрямой дії екзобародинаміки.

Розглянуті існуючі підходи до побудови програмного забезпечення для моделювання. Запропоновано класифікацію на «жорсткі» і «гнучкі» підходи. Проведено аналіз провідних комплексів моделювання, таких як Matlab, BioUML, Simulink, JSim, QCP, виділені їх основні переваги і недоліки і показано, що для задач дисертаційного дослідження не можна використати жоден з них, тому постає питання розробки нової технології моделювання.

В **другому розділі** описано розроблений комплекс математичних моделей. Обґрунтовано загальну концепцію моделювання гемодинаміки в умовах екзобародинаміки. Показано, що для вирішення поставлених задач необхідно розробити мультикомпаратментальні моделі гемодинаміки у судинній мережі, окремі моделі насосної функції серця у пульсуючому та неппульсуючому варіантах, моделі барорецепторної регуляції гемодинаміки, екскреторної функції нирок та модель формування потоку рідини крізь міжклітинний, клітинний простори та лімфатичну систему.

Для кожної з наведених моделей подано основні припущення і обмеження та запропоновано формалізацію.

В **розділі 3** описана запропонована технологія представлення моделюючого комплексу у вигляді системи окремих програмних модулів. Окреслені основні переваги, що мають бути забезпечені за допомогою даної технології. Основою взаємодії модулів є реалізація визначених програмних інтерфейсів. Наведено опис таких інтерфейсів та принципи роботи комплексу.

Представлено опис розробленого програмного забезпечення для створення системи моделей, налаштування та проведення результатів. Особлива увага приділена новим можливостям автоматизованого налаштування моделей. Наведено алгоритми, які дозволили провести

оптимізацію за часом обчислень та необхідним об'ємом оперативної пам'яті комп'ютера.

Проведено експериментальний аналіз ряду методів чисельного розв'язання диференційних рівнянь, що дозволило обґрунтовано обрати для реалізації метод Ейлера. Розраховано математичну оцінку можливого кроку чисельних обчислень і показано, що експериментальні результати підтверджують дану оцінку, а тому вона може бути використана для визначення базового кроку обчислень і границі можливостей оптимізації комплексу.

У **розділі 4** надаються результати модельних досліджень. Наведено підходи, за якими визначались константи фізіологічних моделей. Приведені значення констант моделей комплексу з відповідним обґрунтуванням. Набір констант МФС відповідає організму «середнього» здорового чоловіка. Вибором тих чи інших значень констант можна описати різні нормальні та патологічні особливості організму людини.

Проведено дослідження адекватності математичної моделі за методом Марчука. Наведено результати тестових обчислень. Показники гемодинаміки в першу чергу доводять адекватність моделей для відомих тестових ситуацій (втрата крові, ортостатичне навантаження), з чого робиться висновок про можливість їх використання для вирішення нових фізіологічних проблем.

Проведено ряд експериментів, в яких моделюється зміна атмосферного тиску як повільно (аналогічно до проходження природних атмосферних фронтів) так і швидко (аналогічно до умов польоту на пасажирському літаку).

У **висновку** сформульовані основні результати дисертації, що виносяться на захист.

У **додатках** подано зображення екранних форм комплексу, діаграму класів, блок-схему алгоритму обчислень та лістинги основних програм.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Вплив атмосфери на стан людини

З давніх часів відомо про вплив погоди на стан організму людини. Гіппократ використовував термін «метеочутливість» для опису чередувань загострень різних захворювань. На сьогодні відомо, що фактори погоди, такі як тиск, температура, вологість та концентрації газів в атмосфері можуть викликати загострення респіраторних хвороб (таких як бронхіальна астма, захворювання легень), хвороб серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, гіпертонічні кризи, інфаркти, інсульти), появи головних болів та болів в суглобах, сонливості, зменшення працездатності та погіршення психологічного стану [1, 2, 16].

Різні люди мають різну чутливість до атмосферних ефектів. Як правило, найбільш явно такі ефекти проявляються у людей похилого віку, та у хворих на захворювання з вираженими вегетативними компонентами (астма, артеріальна гіпертензія) [3, 17].

Вплив зовнішнього тиску на стан серцево-судинної системи вважається найбільш явним [18,19, 20]. Існує ряд досліджень впливу екстремальних змін зовнішнього тиску на функціонування ССС, в тому числі під час занурень у воду (збільшення зовнішнього тиску на сотні мм.рт.ст.) або підняття на висоти, де тиск повітря суттєво падає (в сучасному пасажирському літаку атмосферний тиск зменшується на 270 мм.рт.ст.). Також загальновідомі реакції організму на проходження атмосферних фронтів, під час яких може відбуватись зміни атмосферного тиску на $\pm 15-40$ мм.рт.ст. При цьому опис механізмів даного впливу є недостатнім.

Mukamal та ін. досліджували вплив погоди на появу головних болів [1]. В період з 2000 по 2007 досліджувався вплив температури повітря, атмосферного тиску, вологості, наявності дрібнодисперсних часток, сажі, двоокису азоту та сірки в повітрі, на появу головних болів у 7054 пацієнтів.

Дослідження показало, що підвищення зовнішньої температури та зниження АТ явно призводять до появи сильних головних болів та мігреней, в тому числі зниження АТ на кожні 5 мм.рт.ст. збільшує ймовірність появи болі через 48-72 години приблизно на 6.5%. Аналогічні результати отримані в дослідженнях [2, 17, 21] – вплив атмосферного тиску на появу головних та інших болів виявлено у 30-35% населення, але автори визнають, що вони можуть лише констатувати кореляцію, але не мають відомостей про механізми даної залежності.

Організм кожної людини є унікальним, тому «нормальний» стан для різних людей відрізняється (в тому числі – за основними показниками гемодинаміки). Можливо тому симптоматичне лікування, яке направлене на приведення артеріального тиску та інших показників на заданий рівень, не завжди призводить до покращення самопочуття. При цьому ефективне лікування, направлене на реальні проблеми, неможливе без розуміння справжнього механізму впливу АТ на гемодинаміку.

1.2. Теоретичне осмислення проблеми

Загальновідомо, що показники гемодинаміки, в тому числі артеріальний тиск, залежать від динаміки змін зовнішнього атмосферного тиску, і це підтверджують наведені вище дослідження. Однак в медичній літературі немає відомостей щодо того, що середній рівень артеріального тиску залежить від висоти над рівнем моря. Отже організм людини підтримує сталий рівень артеріального тиску та інших показників гемодинаміки при будь якому сталому рівні зовнішнього атмосферного тиску (в певному інтервалі значень тиску). Це означає, що існують певні не виміряні допоки параметри, зміни яких дозволяють організму стабілізувати показники гемодинаміки (рис. 1.1).

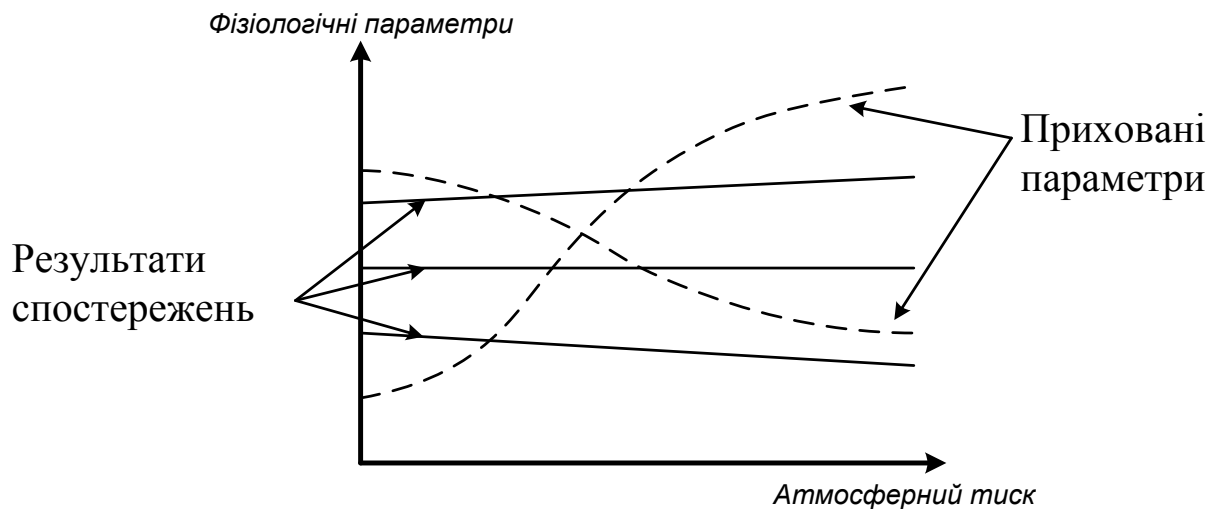


Рис. 1.1 Реакція організму людини на зміни атмосферного тиску

В даній роботі розглядається гіпотеза про те, що такими прихованими показниками є об'єми крові в ССС та рідин в інших просторах організму. В межах цієї гіпотези при змінах атмосферного тиску перерозподіл рідини всередині організму підтримує гемодинаміку.

1.3. Вплив атмосферного тиску на гемодинаміку людини

Дослідження впливу атмосферних ефектів на організм людини є новим напрямком у фізіологічному моделюванні, тому на даний час не існує готових математичних моделей, які б повністю відповідали поставленій задачі. В той же час створено ряд моделей, які описують певні аспекти явищ, що досліджуються в даній дисертації.

Більшість моделей опису впливу атмосферного тиску на функціонування систем організму людини направлені на опис гіпоксії, яка викликана змінами парціального тиску кисню у повітрі, що вдихається. В роботі [22] описано можливості сучасних математичних моделей самоорганізації дихання та показано практичну цінність математичного моделювання для вирішення прикладних проблем, в тому числі адаптації до умов високогір'я. Аналогічний підхід використовується в моделі [23], яка детально описує зміни, що відбуваються в організмі людини при гіпоксії та досліджує роль гіпометаболізму в стабілізації стану людини.

Горго та співавтори [24, 25] моделюють вплив швидких коливань атмосферного тиску з малою амплітудою на стан функціональних систем організму. Дана модель направлена більшою мірою на вивчення антропогенних факторів впливу на людину ніж природних (коливання такого характеру як правило є наслідком роботи технічних систем).

Хоча жодна з названих моделей і не описує в явному вигляді процеси, що досліджуються в даній роботі, але ці моделі відображають певні закономірності досліджуваних процесів. Тому такі моделі мають бути розглянуті при розробці математичної моделі впливу атмосферного тиску на розподіл рідин в організмі людини.

1.4. Моделювання серцево-судинної системи

Зміни гемодинаміки у судинній мережі суттєво впливають на самопочуття людини. Тому центральною системою організму людини для нашої задачі є серцево-судинна система (ССС).

Опис динаміки крові (гемодинаміки) на основі математичного моделювання важливий для діагностики та лікування захворювань серцево-судинної системи, включаючи дисфункції коронарної артерії та міокарду, порушення роботи клапанів серця, захворювання легень. Моделі серцево-судинної системи допомагають розуміти умови виникнення проблем гемодинаміки та способів покращення лікування. Тому на сьогодні розроблено широкий спектр моделей ССС для різноманітних задач.

Моделі ССС можна поділити на 2 класи: із розподіленими та зосередженими параметрами. Моделі із розподіленими параметрами описують показники гемодинаміки у змінних, розподілених вздовж однієї або декількох координатних осей. Тому такі моделі добре описують процеси у локальних системах, таких як коронарна циркуляція [26, 27, 28], ділянки артерій [29, 30, 31, 32, 33], легені [34], черепно-мозкова циркуляція [35, 36].

Stettler та ін. [37] розробили опис артеріальної системи, представлений рівняннями механіки рідин для одновимірного розподілу вздовж судин. Для

чисельного рішення рівнянь використовувався метод скінчених різниць та метод характеристик. Також були враховані ефекти вязкопружності судин та періодичних коливань стінок судин.

Однак, недоліками таких моделей є складність налаштування та значні вимоги до обчислювальних засобів. Складність налаштування пов'язана з відсутністю детальних експериментальних даних для всієї судинної мережі як для статичних, так і для динамічних характеристик. Тому створення достатньо деталізованої моделі для всього організму є практично неможливим. Вимоги до обчислювальних засобів пов'язані з необхідністю значного об'єму пам'яті та значним часом для чисельного розв'язання систем рівнянь моделі. Як правило, моделі з розподіленими параметрами використовуються для опису локальних процесів на коротких проміжках часу. За даними [38] на сьогодні невідомо про існування єдиної такої моделі для опису всього організму.

Моделі із зосередженими параметрами створюються та ефективно використовуються як для організму в цілому [39, 40, 41, 42, 43, 44] так і для певних його частин, таких як артеріальна система [45, 46, 47], легені [48], окремі м'язи [49]. В моделях даного класу розглядається набір пов'язаних між собою ділянок, в кожній з яких розглядається єдине (зосереджене) значення кожного показника гемодинаміки. Недоліком такого підходу є невелика точність порівняно з моделями з розподіленими параметрами, а перевагою – значно менша обчислювальна складність.

Також інколи використовується феноменологічний підхід, при яком поведінка системи описується набором правил, що відповідають відомим і вимірним залежностям (наприклад, статична залежність артеріального тиску від АТ). Такі моделі принципово не можуть дати нових відомостей і, як правило, використовуються для навчальних цілей та в ролі «довідників». Прикладом є Quantitative Circulatory Physiology (QCP) [50]. Вона описує взаємозв'язок між більше ніж 4000 змінних, що характеризують стан серцево-судинної системи, легень, нирок, гормонів, нервових механізмів,

метаболізму, кислотно-лужного балансу, температурної регуляції та ін. Опис представлено на рівнях: молекулярному, клітинному, органів, тіла та середовища. Можливе проведення експериментів тривалістю до декількох тижнів. Основним призначенням моделі є створення інтерактивного середовища для забезпечення навчального процесу.

Сучасний рівень біомедичної технології дозволяє вимірювати лише обмежену кількість параметрів. Шляхом модельного експерименту доведено, що при налаштуванні за клінічно вимірними даними, моделі з зосередженими та розподіленими параметрами дають ідентичні результати [51], а тому не має сенсу для всього організму використовувати розподілену модель.

Першою моделлю всієї серцево-судинної мережі вважається модель Grodins [52]. В ній, як і в наступних моделях, судинна мережа описується як набір ділянок (судин), для кожної з яких задається єдине «зосереджене» значення кожного з параметрів. Гемодинаміка розглядається як залежність між тиском і потоком. Для математичного опису кожна ділянка розглядається як фрагмент електричного кола (рис. 1.2), а вся судинна система – як електричне коло з паралельно та послідовно зв'язаних фрагментів. Потенціал і струм розглядаються як аналоги тиску та напруги.

Для кожного фрагменту застосовуються закон Кірхгофа, що дає таку систему рівнянь:

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out}, \quad (1.1)$$

$$Q_{in} = \frac{P_i - P_0}{R}, \quad (1.2)$$

$$P = \frac{V - V_0}{C}, \quad (1.3)$$

де V - об'єм фрагменту; P_i і P_0 – тиск (потенціал) у попередній і наступній ділянці; C – ємність (для коректності опису з фізіологічної точки

зору вводиться ненапружена ємність V_0); R - опір, L – індуктивність; Q_{in} та Q_{out} – вхідний та вихідний потік (струм).

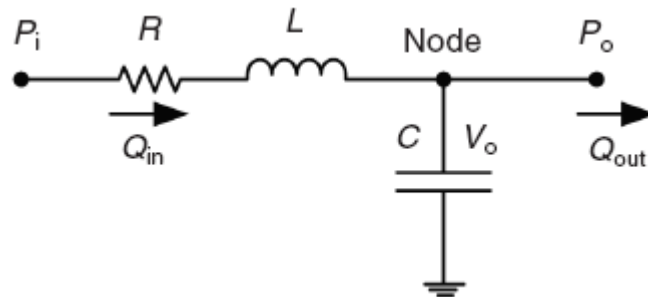


Рис. 1.2. Еквівалентний фрагмент електричного кола (за Grodins)

Зосереджений тиск та потік розглядаються як потенціал та сила струму у електричній мережі. Судина описується її імпедансом (опором), який представлено комбінацією резистору R , конденсатору C та індуктивності L . Резистор описує в'язкий опір; конденсатор описує пружність судини, її здатність накопичувати та віддавати кров під час еластичної деформації; індуктивність описує інерційність потоку крові.

В залежності від задач варіюється кількість ділянок. В моделі Guyton [45] розглядається 350 ділянок. Дана модель описує системне коло кровообігу, нирки та дихальну систему. Враховано вплив гормонів та хімізму крові.

Амосовим та ін. [53] була створена комплексна модель регуляції фізіологічних систем – так звана модель внутрішньої сфери людини. Крім системи кровообігу вона описувала систему внутрішнього дихання, тканиновий метаболізм, терморегуляцію та водно-сольовий обмін. В цілому модель розглядала більше 200 фізіологічних елементів. Вона описувала реакції гемодинаміки на ряд навантажень різної динаміки. Для забезпечення такого моделювання модель має блочну структуру, що дало можливість розглядати підсистеми в різних комбінаціях в залежності від задач дослідження та інтервалів часу.

В моделі Avolio [46, 54] розглядається 128 ділянок з детальним описом переважно артеріальної системи. Вона направлена на дослідження розгалуженої артеріальної системи, в тому числі розглядаються причини та наслідки появи відбитих хвиль тиску.

Xiao та ін. [47] представили модельний підхід до оцінки стану серцево-судинної системи без хірургічного втручання. Метод передбачає вимірювання деяких з параметрів гемодинаміки, серед яких системний опір, максимальна еластичність лівого шлуночка та серцевий кровоток. Метод базується на моделі судинної системи людини з 28 артеріальними ділянками для обчислення параметрів, необхідних для оцінювання. Дана модель була також використана для моделювання змін гемодинаміки, що викликані зовнішніми пульсаціями, що використовуються для допомоги серцю в клінічних умовах (застосування артеріальної контрапульсації з низькою інтенсивністю в протифазі з лівим шлуночком).

Для моделювання серця як правило використовується підхід зі змінною ємністю, запропонований у [55]. Кожен шлуночок моделюється як камера (судина), яка обмежена клапани і ємність якої змінюється з часом. В еквівалентній електричній мережі серцю відповідає фрагмент, аналогічний до представленого на рис 1.2, обмежений діодами та із конденсатором змінної ємності. Кожна модель має свої особливості, але завжди описується залежність кровотоку (ударного або хвилинного об'єму) в залежності від венозного тиску та частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також інших специфічних для конкретних моделей впливів.

У моделі Grodins [52] серце описано як обмежена клапанами ділянка з ємністю, що змінюється в часі, імітуючи динаміку яка була виміряна в експериментах з тваринами. На основі такого підходу Campbell та ін. розробили модель серцево-судинної мережі з 5 ділянками [56], після чого даний метод було використано в більшості опублікованих математичних моделей [57, 58, 43]. Кожний шлуночок характеризується ємністю, що змінюється з часом між мінімальним (систолічним) та максимальним

(діастолічним) значеннями. Оцінка ємності (C) базується на експериментально отриманих оцінках жорсткості, що є величиною, оберненою до ємності або еластичності ($E = 1/C$). Відомо, що діастолічна жорсткість лівого шлуночка змінюється в межах 0.15...0.6 мм.рт.ст./мл для нормального стану серця дорослої людини [59], а для лівого шлуночка приблизно в 2 рази більша [60]. Систолічна жорсткість правого шлуночка складає приблизно 2.0 ± 0.7 мм.рт.ст./мл [59, 61], лівого 0.35...1.6 мм.рт.ст./мл [60].

Динаміка зміни жорсткості з часом визначається наперед заданою функцією. Найпростішим варіантом такої функції є синусоїда [62]. Враховуючи різний час систоли та діастоли, в роботі [58] запропоновано розбити криву на декілька частин: систолічне стискання описується напів-синусоїдою, раннє діастолічне розслаблення описується напів-косинусоїдою, а решту діастоли жорсткість лишається на мінімальному рівні. Порівняння такої функції для лівого шлуночку з виміряною експериментально [61] доводить її адекватність. Недоліком таких варіантів опису залишається неможливість описати появу іншої динаміки скорочення, в тому числі у патологічних ситуаціях.

При розгляді всієї серцево-судинної системи скорочення передсердь не є важливим при нормальних частотах серцевих скорочень, хоча може суттєво впливати на наповнення шлуночків при високих частотах під час навантажень. За винятком дослідження відповіді гемодинаміки на тренування, використовуються прості залежності. В деяких роботах функції передсердя частково покладені на прилеглі відділи [43, 58]. Інколи скорочення передсердь взагалі не розглядається і вони описуються як камери із постійною жорсткістю [57, 63].

Моделі системної мікроциркуляції описують потік крові через артеріоли, прекапілярні сфінктери, капіляри та посткапілярні венули. Часто вважається, що ці судини є основним резистивним компонентом судинної системи. Опір судинної системи представляється у одиницях периферичного

опору (Peripheral Resistance Unit, PRU), що являє собою відношення між тиском і потоком ($1PRU = \frac{\text{мм.рт.ст.}\cdot\text{с}}{\text{мл}}$). Опір системного кола кровообігу визначається як відношення різниці тиску між артеріями та венами, поділена на серцевий кровоток, і приблизно дорівнює $1PRU$. Рівень складності даних моделей варіюється в залежності від цілей та зони дослідження. Мікроциркуляція особливо важлива при моделюванні гемодіалізу [64] та ефектів мікрогравітації [65]. В найпростішому випадку вся система мікроциркуляції представляється як резистор з опором $1PRU$ [43, 56]. Модель Heldt та ін. описує систему мікроциркуляції в 4 гілках циркуляції (верхня частина тіла, нирки, середня та нижня частина тіла) [58].

При дослідженні гемодіалізу Ursino та ін. [64, 66, 67] описували перехід рідини в системі за допомогою моделі в зосереджених параметрах, в якій були представлені міжклітинний, внутрішньоклітинний компартменти та плазма. Обмін рідини між внутрішньоклітинним та міжклітинним просторами розраховувався в залежності від осмотичного тиску. Для розрахунку потоку між плазмою та міжклітинним простором крім осмотичного враховувався також гідростатичний тиск. Зміна тиску під час гемодіалізу активізує механізм автономної нервової регуляції в залежності від барорефлексу серця і легень в результаті варіацій об'єму крові, що повертається до правого передсердя (через лімфатичну систему).

Венозна система має низький опір, порівняно з системою мікроциркуляції. Як правило, модель венозної системи має опір близько $0.08PRU$ [68]. Однак у венах трансмуральний тиск може досягати таких значень, при яких нелінійний характер залежності тиску від об'єму стає важливим. Особливо помітна нелінійність у венах ніг, середньої частини тіла та абдомінального відділу [69]. Апроксимація даної залежності була запропонована Melchior [65] у вигляді залежності об'єму від тиску:

$$\Delta V = \frac{2\Delta V_{\max}}{\pi} \arctan\left(\frac{\pi \cdot C_0}{2\Delta V_{\max}} \Delta P_{tran}\right), \quad (1.4)$$

де ΔV - зміна об'єму, викликана трансмуральним тиском ΔP_{tran} , ΔV_{max} – максимально можлива зміна об'єму ділянки, C_0 - ємність (об'єм) судини при нормальному трансмуральному тиску. Для математичного опису більш прийнятна обернена залежність тиску від об'єму, і саме вона використовується в більшості моделей.

Різкий спад об'єму при незначній зміні тиску у частині низького тиску описує ефект «схлопування» судини. Даний феномен може бути описаний та обчислений за допомогою математичної моделі [70, 71].

В моделі легеневої системи Lu та ін. [19] використано інші варіанти залежності тиску від об'єму для вен і опис схлопування для полії вени:

$$P_{SV} = -K_V \cdot \log\left(\frac{V_{max}}{V_{SV}} - 0.99\right), \quad (1.5)$$

$$P_{VC} = \begin{cases} D_1 + K_1 \cdot (V_{VC} - V_0), & V_{VC} \geq V_0, \\ D_2 + K_2 \cdot e^{\left(\frac{V_{VC}}{V_{min}}\right)}, & V_{VC} < V_0, \end{cases} \quad (1.6)$$

де V_{SV} , V_{VC} , P_{SV} та P_{VC} , – об'єм і тиск у системних венах та полії вени відповідно; V_{max} , V_0 , K_V , D_1 , D_2 , K_1 , K_2 – константи.

Задачою даної моделі є дослідження легеневого кровотоку під час маневру Вальсальви, для чого розглядається 35 ділянок судинної системи, що забезпечують достатньо точний опис легеневої мережі при максимально простому описі інших частин судинної системи.

Легеневе коло кровообігу виконує завдання прокачування крові через систему судин з низьким опором від правого шлуночка до лівого передсердя. Для точного опису легеневої системи необхідно описати нелінійний «водоспад» тиску та нелінійну ємність судин (аналогічно до вен) [72]. Як правило, для дослідження інтегрованої системи обираються лінійні моделі: вони дають прийнятні результати в таких умовах.

Однією з важливих задач математичного моделювання є забезпечення навчального процесу. Проект Cardiovascular Interactions [73] направлено на

ілюстрацію процесів, які забезпечують підтримку адекватного рівня серцевого кровотоку та артеріального тиску. Модель передбачає можливість зміни параметрів для моделювання нормального, напруженого та патологічного станів системи. Розглядаються 5 відділів із зосередженими параметрами: правий та лівий шлуночки серця, артеріальна, венозна та легенева ділянки. Математична модель базується на формулах (1.1) – (1.4). Для моделювання серця використовується оригінальний підхід, що базується на підході зі змінною ємністю, але не описує динаміку ємності для кожного серцевого циклу. Використовуються крайні положення ємності та значення кінцево-систоличного (ESV) та кінцево-діастолічного об'ємів (EDV). Серцевий виброс F_{CO} та венозне повернення F_{VR} визначаються в залежності від даних об'ємів, венозного тиску P_V , частоти серцевих скорочень HR : $F_{CO} = HR \cdot (EDV - ESV)$, $F_{VR} = K \cdot (P_V - EDP) / R_V$ де EDP – кінцево-діастолічний тиск, R_V – опір наповнення шлуночку, K – коефіцієнт, що враховує зменшення наповнення швидкості з підвищенням HR . Значення кінцево-систоличного та кінцево-діастолічного тиску та об'єму задаються в залежності від потоків та по лінійним залежностям тиску від об'єму: $P = k \cdot (V - V_0)$. Таким чином, вважається що серце працює як постійний насос, що підтримує кінцево-діастолічний тиск на вході і кінцево-систоличний – на виході. Модель дає можливість моделювати втрату крові через зміни об'єму вени. Моделюються впливи змін тиску в системі на коефіцієнти HR та k . Дана модель є прикладом простого опису, який є занадто грубим для нових теоретичних досліджень, але адекватно демонструє деякі відомі ефекти роботи серцево-судинної системи із керуванням, і тому застосовується в навчальних цілях.

Kropf та ін. розробили модель, яка об'єднує в собі 2 підмоделі – із зосередженими та розподіленими параметрами [51]. Модель із зосередженими параметрами описує 6 компартментів: 2 шлуночки серця, вени та артерії системного та легеневого кіл кровообігу. Головними показниками є ударний об'єм, ЧСС, периферичний опір, системний тиск

крові. Одновимірною динамічною моделлю використовується рівняння Нав'є-Стокса. Результати обчислень за 2 підмоделями порівнюються і впливають на подальші обчислення через зворотній зв'язок. В роботі показано співпадіння результатів моделювання з експериментально вимірними даними. Одним з висновків роботи є те, що за сучасного рівня техніки та методів оцінки показників для реальної людини, компартментальна і розподілена моделі дають результати, які відрізняються менше ніж точність вимірювань.

1.5. Моделювання рефлекторної регуляції кровообігу

На гомеостатичні властивості серцево-судинної системи впливає мережа механізмів зворотного зв'язку, що спрямована на підтримку гомеостазу. Виділяють 2 головних механізми, що управляють короткостроковою поведінкою серцево-судинної системи: артеріальний барорефлекс та серцево-легеневий рефлекс. Ці механізми працюють завдяки перерозподілу крові в організмі та зміні характеристик судин та серця, що дозволяє підтримувати значення одних показників (наприклад, тиску) при змінах інших (наприклад, об'єму) [38].

В довгострокових умовах важливу роль відіграють механізми електролітичної регуляції, такі як система ренін-ангіотензін-альдостерон та антидиуретичний гормон. Вони впливають здебільшого на швидкість виведення рідини з організму людини.

Барорецепторний рефлекс працює завдяки імпульсації, що надходить від нервових закінчень до автономної нервової системи. Парасимпатичний рефлекс швидко регулює частоту серцевих скорочень через синоатріальний вузол, в той час як симпатична система порівняно повільно впливає на силу скорочень та тонус периферичних судин. Рецептори розподілені по всій судинній системі, однак найбільша їх концентрація в зоні каротидних синусів та дузі аорти. Тому в більшості джерел літератури розглядаються лише 2 рецепторні зони з різними чутливостями [74].

DeBoer та ін. запропонували використати модель артеріального барорефлексу зі «сталюю точкою» – точкою, в яку барорефлекс намагається вивести гемодинамічні показники [74]. На основі даного підходу запропоновано модель короткострокової регуляції, що намагається зберігати постійний артеріальний тиск шляхом динамічних змін частоти серцевих скорочень, периферійного опору, венозного тону, кінцево-сistolічного об'єму правого та лівого шлуночків [43, 58].

Серцеві та легеневі рецептори, що знаходяться в шлуночках серця та легневих судинах, реагують на об'єм крові. Їх ефекторний механізм також впливає на артеріальний і венозний тонус, хоча з анатомічної точки зору механізм відрізняється від артеріального барорефлексу. В роботі [75] модель серцево-легеневого рефлексу з метою дослідження реакції на ортостатичне навантаження. Комбінація модифікації даної моделі та моделі артеріального барорефлексу використана в [64] для математичного дослідження гіпотензії при гемодіалізі.

В моделі Григоряна [76] розглядаються 2 рецепторні зони (дуга аорти та каротидні синуси). Моделюється зміна інтенсивності імпульсації у відповідь на надпорогове значення тиску у рецепторних зонах, що викликає зміну тону судин та параметрів серця (частоти та сили скорочень). Використання двох розподілених вздовж горизонтальної осі рецепторних зон дозволило описати реакцію організму на ортостатичне навантаження. Подальший розвиток дані дослідження знайшли в моделі [77]. Тут крім аортальної та синокаротидної зони описано також барорефлекторні зони передсердя, легневих артерій та влізієвого кола. Це дозволило більш точно описати роботу барорецепторної регуляції в умовах перевантажень та невагомості, які характерні для польоту на літаку та космічних польотах.

1.6. Моделювання екскреторної функції нирок

При моделюванні нирок описуються процеси фільтрації та реабсорбції рідини та речовин. Дані процеси є достатньо вивченими та описаними якісно

і кількісно [78, 79, 80, 81]. Нирка виводить рідину з організму людини, а тому суттєво впливає на реакції організму, пов'язані з перерозподілом рідин.

За рахунок діяльності нефронів, які забезпечують фільтрацію, реабсорбцію та каналцеву секрецію, нирка видаляє з крові відходи та зберігає корисні компоненти. Реабсорбція речовин з ниркових каналців має вибірковий характер – вона регулюється нестачею або надлишком речовин в організмі. Механізм реабсорбції ще не повністю визначений. Відомо, що вона забезпечується градієнтом осмотичного тиску та змінною проникності мембран, а також активним переносом за рахунок гормонів. Серед основних речовин, концентрація яких підтримується діяльністю нирки, розглядаються іони Na^+ та Cl^- [81, 82].

Реабсорбція води дозволяє запобігти втраті організмом великої кількості рідини – саме дана функція насамперед цікава в контексті даного дослідження. Швидкість фільтрації рідини практично однозначно визначається тиском у капілярах нирок та тонусом судин. Тиск у капілярах клубочків нирок складає близько 65-70 мм.рт.ст. і забезпечує швидкість фільтрації на рівні 120 мл/с, в той час як втрата рідини з сечею складає в нормі 1.5 – 2л на добу, тобто до 1.4 мл/с [80]. Решта реабсорбується в залежності від рівня гормонів та інших речовин. При цьому відомо, що добовий об'єм сечі може сильно залежати від вживання рідини та інших параметрів.

В дослідженнях, що направлені на вивчення функціонування нирок, як правило створюються досить детальні моделі, що описують процеси вздовж ниркових каналців. Так в моделі [83] розглядається перенос солі, протеїнів плазми та інших «нереабсорбованих» речовин в каналцях та міжклітинному просторі нирки. Форма та кількісні параметрів судин взяті з анатомічних досліджень. Основною задачею дослідників було вивчення роботи нирки в умовах змін артеріального тиску.

Waniewski запропонував використати математичну модель нирки для оцінки необхідного медикаментозного забезпечення при пересадженні

нирок [84]. В роботі розглядається серія математичних моделей та можливість їх застосування для оцінки необхідної медикаментозної допомоги для забезпечення нормального рівня концентрації речовин після операції.

В моделях, які розглядають нирку не відокремлено а в складі моделі організму, як правило використовується підхід із зосередженими параметрами. Так в моделі [10] описується нефрон з такими ділянками: аферентна та еферентна артеріоли, капсула Боумена, проксимальний та дистальний канал, петля Генле, щільна пляма, збиральна трубка. Моделюється перехід води, іонів Na^+ та Cl^- під впливом фізичних процесів та концентрації альдостерону і антидіуретичного гормону.

В моделі Амосова та ін. [53] нирки розглядались як частина блоку водно-сольового обміну. Блок відповідав за моделювання динаміки видалення сечі та концентрації речовин в організмі. Аналогічно нирки описані в моделі [45].

1.7. Технологія обчислювальних експериментів

Для поглибленого розуміння основних кількісних закономірностей фізіології людини вже більше 50 років створюються математичні моделі. Сучасні моделі дійшли до того рівня складності, коли вони не можуть бути цілісними – їх неможливо описати невеликим набором формул [7].

Необхідно розробити моделі окремих функціональних систем та алгоритми їх взаємодії. Існує багато підходів до створення таких моделей і поєднання їх у модель цілого організму. Ці підходи можна розділити на дві групи – жорсткі та гнучкі.

У межах жорсткого підходу список можливих ситуацій наперед заданий. Створюється єдина програма, у якій на рівні коду назавжди прописуються моделі та взаємозв'язки між ними. Програма може вільно оперувати групами даних. Прикладами жорсткого підходу є [9, 10, 62]. Жорсткий підхід дозволяє порівняно швидко створити модель з допомогою

сучасних мов програмування із забезпеченням необхідних засобів налаштування та візуалізації без створення загальних механізмів та технологій. До недоліків жорсткого підходу належить те, що зв'язки між моделями у такому випадку прописані усередині програми і доступні для користувача у найкращому випадку для перегляду, при чому, як правило, у вигляді документації. Модифікація таких зв'язків користувачем взагалі не передбачена, або реалізована для набору заздалегідь визначених розробником варіантів.

Ще одним суттєвим недоліком «жорсткого» підходу є те, що моделі окремих систем та всього організму можуть створювати лише розробники комплексу. Це призводить до суттєвих обмежень у моделюванні. Один колектив розробників фізично може створити обмежену за складністю систему моделей. При цьому доводиться реалізовувати моделі, створені і адекватно налаштовані іншими, заново лише за опублікованими математичними формулами, які часто містять неточності та помилки [85]. Саме це, напевно, є причиною того, що всі існуючі на сьогодні «жорсткі» моделі описують або тільки обмежену частину організму людини, або лише на поверхневому рівні.

Гнучкий підхід передбачає створення як стандартів опису моделей, так і програм для оперування з моделями. Завдяки такому підходу різні колективи розробників можуть створювати свої моделі, проводити експерименти з якими можуть всі користувачі програми. Популярними прикладами таких комплексів моделювання є комплекси JSim [86], BioUML [87] та Simulink [88]. Такі комплекси дають змогу дослідникам у сфері фізіології сконцентруватися на створенні та описі моделі не витрачаючи час на створення інструментів для моделювання. Як правило, вони покладаються на використання формалізованих мов, таких як SBML та CellML.

Мова SBML [89] (Systems Biology Markup Language – мова розмітки біологічних систем) є формалізованою мовою представлення математичних

моделей біологічних процесів. SBML базується на мові XML (Extensible Markup Language) і є відкритим стандартом. Основним об'єктом опису є біохімічні реакції, хоча останні версії мови дозволяють описувати моделі іншої направленості. Розробники відзначають, що SBML не є спробою встановити єдиний формат опису математичних моделей, а натомість пропонує формат обміну між різними сучасними програмними системами розробленими для різних моделей. SBML є лише описом математичної моделі, а засоби для проведення моделювання (в тому числі алгоритми чисельного розв'язку) визначаються відповідним програмним забезпеченням.

Мова CellML [90] була розроблена в Університеті Окленду (Нова Зеландія) і також базується на XML-представленні. Вона є досить схожою на SBML і так само використовує базові принципи мови опису математичних моделей MathML. CellML була розроблена для проекту Physiome [5, 6] і тому орієнтована на біологічні моделі, хоча також може бути ефективно використана для моделей іншого типу. Основні задачі CellML відповідають задачам SBML, різниця полягає лише в формалізації математичної моделі.

Треба зазначити, що такі формальні мови опису моделі варто використовувати саме для обміну даними між програмними комплексами, для збереження моделі, тощо. Створення моделі прямо на такій мові не є доречним, так як такий формалізований опис є дуже незручним для розуміння. Тому використання даних мов пов'язане з використанням спеціальних редакторів.

Комплекс JSim був розроблений Університетом Сіетлу в рамках проекту Physiome [85, 91] для моделювання фізіологічних та біомедичних систем. При цьому його обчислювальне ядро не обмежується такими задачами а може бути використане для моделювання довільних процесів. Комплекс підтримує математичні моделі, які можуть містити звичайні диференціальні рівняння та рівняння у частинних похідних, інтеграли, суми, дискретні події та процедурний код. Він має вбудовану підтримку одиниць виміру, що включає автоматичну конверсію та контроль відповідності

одиниць. Для побудови моделей використовується мова MML, що за своїм синтаксисом схожа на Java. Вбудовані засоби дозволяють використовувати також моделі на мовах SBML та CellML.

Комплекс JSim побудовано як набір слабо зв'язаних автономних компонентів. Вони працюють у різних доменах та взаємодіють за допомогою інтерфейсів. Саме це дозволяє забезпечити можливість окремого створення та повторного використання моделей. Крім того, така архітектура передбачає можливість проведення досліджень на багатопроцесорних ЕОМ. Комплекс має засоби для відображення результатів обчислень у вигляді графіків та функціональних (параметризованих) зображень. Комплекс має також підтримку плагінів для розширення базової функціональності, наприклад, для побудови спеціалізованих графіків, підтримки інших форматів моделей, графічних конструкторів моделей тощо. Станом на грудень 2010 на офіційному сайті JSim [86] зареєстровано більше 1700 моделей, а також більше 72000 моделей представлено університетом Кіото (Kyoto Encyclopedia on Genes and Genomes – Кіотська енциклопедія генів і геномів). Крім того, низка провідних дослідницьких інститутів використовують та розширюють JSim для створення своїх моделей.

Комплекс JSim має низку недоліків, найбільшим з яких є обмеженість мови програмування. Дана мова є зручною для опису рівнянь математичних моделей, використання саме такої мови дозволяє забезпечити контроль фізичних одиниць та використання ефективних (але не оптимальних) чисельних алгоритмів. Але при цьому в деяких випадках створення моделі за допомогою даної мови є незручним. Так, вона не є об'єктно-орієнтованою, має обмежену підтримку масивів, має обмежені функціональні можливості. Тому створення моделі даною мовою є важким як для дослідника, так і для кваліфікованого програміста.

Також до недоліків комплексу JSim відноситься неможливість впливу на процес обчислень. Так, не можна управляти тим, які дані з яким кроком

будуть зберігатися, що накладає значні обмеження на експозицію експериментів.

Іншим комплексом, який використовується для побудови моделей та проведення досліджень, є Simulink [88]. Даний комплекс являє собою набір інтегрованих у Matlab інструментів, серед яких: графічне середовище для побудови блок-діаграм та багатокомпонентних ієрархічних моделей, бібліотека готових блоків, засоби розв'язання диференційних рівнянь, засоби визначення вхідних впливів та візуалізації результатів, засоби відладки. Комплекс повністю інтегрується у Matlab, при цьому містить засоби інтеграції готових не лише Matlab-алгоритмів, але і алгоритмів на мовах C/C++, FORTRAN та ADA. Така інтеграція дозволяє автоматично використати засоби моделювання систем зі змінним та постійним кроком, або методом пакетного моделювання. Для навігації та налаштувань параметрів розроблено інструмент Model Explorer. Даний комплекс орієнтовано на моделювання не лише фізіологічних, а і з інших систем – в тому числі електромеханічних і гідромеханічних, систем керування та цифрового зв'язку, тощо. Для комплексу вже створено ряд доповнень.

Ефективність комплексу Simulink та одночасно його не орієнтованість на біологічні задачі призвела до створення ряду біологічно-орієнтованих комплексів на його основі. Одним з них є BioUML [87, 92] – комплекс, що передбачає створення моделей на спеціальній мові BioUML для формалізованого опису молекулярно-біологічних систем у вигляді діаграм. Мова опису базується на мові UML. Її основою є мета-модель, що забезпечує формалізм для комплексного опису, графічного представлення та моделювання широкого кола біологічних та інших складних систем. Крім мови, розробники комплексу пропонують засоби перегляду та редагування моделі, засоби пошуку у базах даних, програма для моделювання, стандартні діаграми та типи даних, модулі доступу до баз даних. Концепція комплексу передбачає, що він дозволить побудувати систему баз даних науково-дослідних організацій, між якими буде забезпечена взаємодія. BioUML має

дозволити графічну побудову моделей шляхом поєднання моделей, знайдених в таких базах даних.

Перевагами гнучкого підходу є можливість розробки базового комплексу, за допомогою якого дослідник з порівняно невеликим знанням технологій програмування може створювати математичні моделі. Але при цьому є ряд суттєвих недоліків. Як правило, мова для опису моделей оптимізована для конкретних задач і при виході за межі таких задач розробнику доводиться використовувати досить складні прийоми для отримання бажаного результату (як правило за допомогою використання вбудованих скриптових мов програмування). Опис моделі в такому разі стає заплутаним і складним для розуміння. Можливості представлення результатів у таких комплексах сильно обмежені. Хоча такі системи інколи мають великий набір інструментів візуалізації результатів, але неможливо передбачити всі вимоги, які можуть виникнути, і розробнику доводиться обмежуватись стандартними засобами. Ще одним значним недоліком є відсутність інструментарію для налаштування моделі. Інколи комплекси пропонують певний інструментарій, але доробка такого інструментарію під конкретні задачі практично неможлива.

1.8. Висновки по розділу

Огляд літератури показав, що незважаючи на наявність беззаперечних свідчень про вплив атмосферного тиску на гемодинаміку людини, фізіологічного пояснення цьому феномену поки що немає. Ефективним інструментом для теоретичного пояснення даного явища є математичне моделювання. Тому постає задача створення спеціалізованої математичної моделі, що опише комплексну реакцію гемодинаміки у серцево-судинній мережі на динаміку атмосферного тиску з урахуванням барорецепторної регуляції ССС, механізмів забезпечення балансу рідин, виділення рідини нирками та перерозподілу рідини в міжклітинному та внутрішньоклітинному просторах.

Аналіз літератури показав, що єдиної комплексної моделі, яка б відповідала задачам дослідження, на сьогодні немає. Існує лише ряд моделей окремих фізіологічних систем, серед них і такі, які можуть бути взяті за основу при побудові моєї моделі. Вони мають бути розширені і адаптовані для урахування впливу атмосферного тиску.

Порівняння математичних моделей серцево-судинної системи у зосереджених та розподілених параметрах дозволило зробити висновок, що для опису перерозподілу рідини в організмі на великих проміжках часу найкраще підходить модель у зосереджених параметрах. Саме за таким підходом будується модель судинної системи в даній дисертації.

Важливою задачею при дослідженнях за допомогою математичної моделі є вибір технічних засобів для моделювання. Проведений аналіз існуючих програмних засобів та підходів до моделювань показав, що жоден з існуючих пакетів не може бути застосований для розробки комплексу, який відповідає задачам дисертаційного дослідження. Тому було прийняте рішення про створення окремого програмного комплексу, що буде відповідати вимогам даних конкретних математичних моделей і забезпечувати можливості їх розширення.

РОЗДІЛ 2

РОЗРОБКА ПРОБЛЕМНО-ОРІЄНТОВАНИХ МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ФІЗІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМ І ПРОЦЕСІВ

2.1. Концептуальне моделювання

За нашою гіпотезою, основною причиною барочутливості людини є неадекватний перерозподіл рідини в організмі. Для перевірки цієї гіпотези необхідно розібратись у співвідношеннях, що існують між об'ємами рідин у різних сполучених компартментах тіла людини з одного боку та рівнем атмосферного тиску з іншого.

В першому наближенні ці співвідношення можна продемонструвати, використовуючи схему на рис. 2.1. На ній ССС, розташована всередині тканин, представлена як неізолювана система. Між ССС та тканинами може відбуватися обмін рідиною, якщо зовнішні чи внутрішні причини викличуть градієнт тиску. Зміни рівня атмосферного тиску викликають зміни тиску в тканинах, що призводить до появи ненульового градієнту тиску між ССС та рідиною у тканинах. Нижче ці співвідношення описані формально.

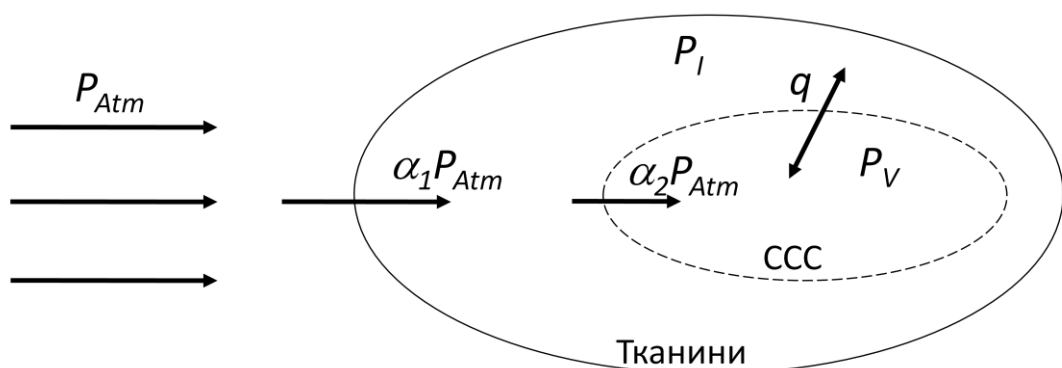


Рис. 2.1. Вплив атмосферного тиску на перерозподіл крові в організмі

Зовнішній атмосферний тиск змінює тиск в тканині та судині на величини $\Delta P_I = \alpha_I P_{Atm}$ та $\Delta P_V = \alpha_V P_{Atm}$ відповідно, де $\alpha_V \leq \alpha_I \leq 1$, – константи, які описують передачу певної частини зовнішнього тиску

всередину тканини. Потік q залежить від градієнту тиску між міжклітинним простором P_I та судиною P_V : нехай $q = \frac{P_V - P_I}{R}$, де R – опір стінки судини. Тиск у міжклітинному просторі та судині визначається як сума гідростатичного (трансмурального) P_I^H і P_V^H та переданого атмосферного $\Delta P_I, \Delta P_V$. В базовому наближенні:

$$P_I^H = D_I \cdot (V_I - U_I), P_V^H = D_V \cdot (V_V - U_V),$$

де D_I, D_V – жорсткості, U_I, U_V – ненапружені об'єми, V_I, V_V – об'єми.

Для закритої системи ($V_S = V_I + V_V = const$) об'єми визначаються як:

$$\frac{dV_I}{dt} = q, \frac{dV_V}{dt} = -q.$$

При нормальному атмосферному тиску система на рис. 2.1. врівноважена з певними об'ємами, що забезпечують відсутність перетоку рідини ($P_V = P_I$). Зміна атмосферного тиску призводить до появи градієнту тиску (у випадку, якщо $\alpha_1 \neq \alpha_2$), який призводить до перетоку рідини, в результаті якого встановлюються інші об'єми та інший трансмуральний тиск.

Реальний організм має значно складнішу будову (рис. 2.2). Компартменти мають різні коефіцієнти еластичності як для різних систем (для міжклітинного та клітинного простору, судинної системи), так і в різних ділянках однієї системи (наприклад, голова та руки всередині ССС).

Рідина потрапляє в організм з їжею (q_I) та виходить з організму з сечею (q_{OC}), випаровуванням поту (q_{II}) та при перспірації в легенях (q_{Lg}). Всередині організму рідина перетікає з судинної системи у міжклітинну через капіляри (q_C) та повертається через лімфатичну систему (q_L).

Постійно відбувається обмін рідини між клітинною та міжклітинною системою, який можна сумарно характеризувати сумарним потоком (q_{IC}).

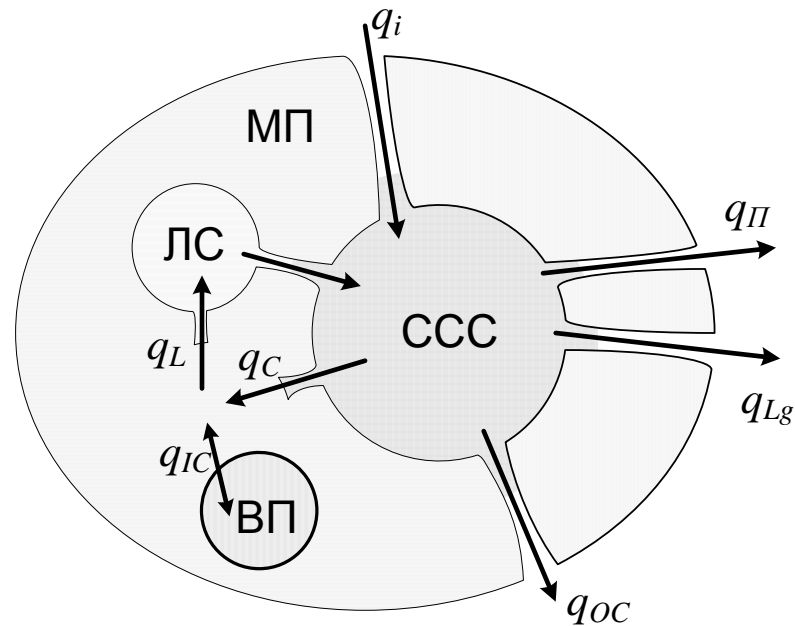


Рис. 2.2. Схематичне представлення перерозподілу рідини в організмі людини: МП – міжклітинний простір, ВП – внутрішньоклітинний простір, ЛС – лімфатична система

При стабільному атмосферному тиску і врівноваженому притоку та відтоку рідини ($q_I = q_{OC} + q_{PI} + q_{Lg}$), всередині організму встановлюється стаціонарний режим при якому перерозподіл рідин не відбувається: $q_{IC} = 0$, $q_C = q_L$. Зміна атмосферного тиску викликає такі реакції:

$$P_{Atm} \downarrow \rightarrow \begin{cases} q_L \downarrow \rightarrow V_V \downarrow \rightarrow P_V \downarrow \rightarrow q_L \uparrow \\ q_{IC} \uparrow \rightarrow V_{IC} \uparrow \rightarrow P_{IC} \uparrow \rightarrow q_{IC} \downarrow \end{cases}$$

При зниженні атмосферного тиску, внаслідок більшої чутливості міжклітинного простору до змін тиску, під впливом законів гідростатики відбувається перетік рідини з судинної системи у міжклітинний та клітинний простори, що призводить до зниження об'єму крові в судинній системі V_V . Таким чином, гідростатична складова тиску знижується, але трансмуральний тиск практично не змінюється.

В такому випадку людина не відчувала б змін атмосферного тиску. Але різні ділянки судинної системи мають різний коефіцієнт передачі атмосферного тиску. Для черепної коробки він приблизно дорівнює 0, а тому в ній відбуваються значні зміни трансмурального тиску і капілярного кровообігу. Саме це, на нашу думку, може бути причиною барочутливості. Існує набір фізіологічних механізмів, які протидіють механічним ефектам. Ці механізми відомі, але їх вплив на біомеханіку рідин досконально не вивчений.

Потовиділення та випаровування в легенях мають значний вплив на об'єм рідини в організмі. Виходячи з даних літератури та моделей [93,94] можна стверджувати, що вони залежать в значній мірі від температури тіла, крові та навколишнього середовища і, в незначній мірі – від артеріального тиску і атмосферного тиску, тому в даній роботі вони не розглядаються.

Оскільки єдиної інтегрованої моделі комплексної системи, що розглядається, не існує [38], виникла необхідність використати ряд існуючих моделей окремих підсистем, провести їх адаптацію для сумісного функціонування і на цій основі створити єдину комплексну кількісну модель (ККМ).

2.2. Модель судинної системи

Основою ККМ є модель розгалуженої судинної системи, так як вона виступає зв'язуючою ланкою між іншими системами організму. Необхідно моделювати гемодинаміку в судинній мережі, основними параметрами якої є набір значень тиску, потоків, та об'ємів крові у різних частинах тіла людини, з урахуванням впливів зовнішнього атмосферного тиску та фізіологічних регулюючих механізмів.

Моделі гемодинаміки створюються з середини минулого сторіччя [52, 95]. Принципово набір рівнянь та підхід до моделювання не змінився, вносяться певні модифікації відповідно до задач досліджень [39, 40, 46, 57,

96, 97, 98]. В даному дослідженні створено модель із зосередженими параметрами.

Припущення та обмеження:

- Моделюється гемодинаміка в малому і великому колах кровообігу.
- Судинна мережа розглядається як набір паралельно та послідовно поєднаних ділянок (компаратментів) із зосередженими параметрами.
- В кожному колі кровообігу визначено ряд артерій, капілярних судин, вен та шунтів.
- Ділянки судин поєднуються з розгалуженнями (з однієї ділянки у декілька) чи об'єднаннями (з декількох ділянок в одну). З'єднання «декілька ділянок до декількох» неможливі.
- Кожна ділянка судин розглядається як циліндрична трубка однакової площі перерізу зі змінними жорсткостями стінок та незмінною довжиною.
- Трансмуральний тиск крові в компартменті визначається тільки його об'ємом.
- Залежність тиску крові від її об'єму (P-V) в кожному компартменті описується визначеною незмінною кривою залежності трансмурального тиску від надпорогового значення. Кожна ділянка має свої значення параметрів P-V залежності.
- Судинні ділянки розташовані на певній глибині тканин тіла, тому коефіцієнтом передачі атмосферного тиску до компартменту $k \leq 1$.
- Кров перетікає між судинними ділянками відповідно відношення градієнту тисків (включаючи його трансмуральну, екстрасудинну та гравітаційну складові) до гідравлічного опору судини.
- Гідравлічний опір судини змінюється в залежності від площі поперечного перерізу судини.

- Поєднання моделі судинної мережі з іншими фізіологічними системами описується притоком (відтоком) рідини до певних ділянок та змінами параметрів, таких як жорсткість судин.
- Потік крові в судинній мережі моделюється аналогічно до електричної мережі на базі законів Кірхгофа.

2.2.1. Опис судинної ділянки. При розгляді існуючих моделей для реалізації поставленої задачі дослідження обраний набір формул, що базується на моделях [19, 45, 51, 73, 95, 99]. Загальні формули були адаптовані для задач даного дослідження [9].

Для розрахунку основних параметрів гемодинаміки (тиску, об'єму, потоку крові) застосовуються формули (2.1) - (2.4) в кожній ділянці:

$$P_i = D_i \cdot f_i^{PV}(V_i - U_i), \quad (2.1)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_{j \in \Omega_i} Q_{ji} - \sum_{k \in \Psi_i} Q_{ik} + Q_i^{Ext}, \quad (2.2)$$

$$Q_{ij} = \frac{(P_i + P_i^{gr} + P_i^{ext}) - (P_j + P_j^{gr} + P_j^{ext})}{R_{ij}}, \quad (2.3)$$

$$R_{ij} = \frac{V_i^0}{V_i} \cdot R_{ij}(0), \quad (2.4)$$

де P_i – тиск, V_i – об'єм, U_i – ненапружений об'єм у ділянці i . f_i^{PV} – нелінійна залежність тиску від об'єму; D_i – жорсткість. P_i^{ext} – зовнішній тиск навколо ділянки i . Q_{ji} – швидкість кровотоку із ділянки i до ділянки j . Ω_i та Ψ_i – множини ділянок, відповідно попередніх і наступних до ділянки i . R_{ij} – опір потоку між ділянками i та j . Q_i^{Ext} – приток рідини з інших моделей

до ділянки. $R_{ij}(0)$ – початковий опір між ділянками i та j при початковому об’ємі V_i^0 ; V_i – поточний об’єм.

Опір судини залежить від її поперечного перерізу. В нашій моделі довжина ділянки вважається постійною, тому динаміка опору описується формулою (2.4).

Швидкість притоку рідини з інших систем Q_i^{Ext} введена в формулу (2.2) для організації взаємодії між моделями. Через таку величину задається відтік рідини до міжклітинного простору та фільтрація у нирках і повернення рідини з лімфатичної системи та з реабсорбцією у нирках. Q_i^{Ext} також використовується для моделювання втрати та переливання крові. Знак величини Q_i^{Ext} вказують на напрям потоку.

Нелінійна залежність тиску від об’єму (P-V залежність) дозволяє описувати процеси, при яких тиск у ділянках виходить за межі значень, які можуть бути достатньо якісно апроксимовані лінійною залежністю. Це необхідно не тільки при моделюванні гравітаційного (в тому числі ортостатичного) навантаження, а і при моделюванні суттєвих змін атмосферного тиску. Виходячи з експериментальних даних [43, 69] (див. рис. 2.3), P-V залежність апроксимується функцією з трьох частин – лінійний відрізок посередині, кубічна крива для значень V нижче ненапруженого об’єму та квадратична для великих V . Залежність представлена формулою:

$$f_i^{PV} = \begin{cases} l_1 - a_1 \cdot (V_{L1} - V)^3, & V < U \\ l_2 + k \cdot (V - U), & U \leq V < V_L \\ l_3 + a_2 \cdot (V - V_{L2})^2, & V \geq V_L \end{cases} \quad (2.5)$$

де $a_1, a_2, k, l_1, l_2, l_3, V_{L1}, V_{L2}$ – константи, V_L – величина, що визначає довжину лінійної частини залежності. Константи розраховуються так, щоб графік кривої був гладким (рис. 2.4).

Тиск P_i розглядається як трансмуральний, тобто різниця між тиском всередині P_i^I та зовні P_i^O судини, а тому при $P_i^O = const$ значення P_i залежить лише від об'єму крові у ділянці. Таким чином реальний абсолютний тиск у судині формується як сума трансмурального та переданого атмосферного тиску.

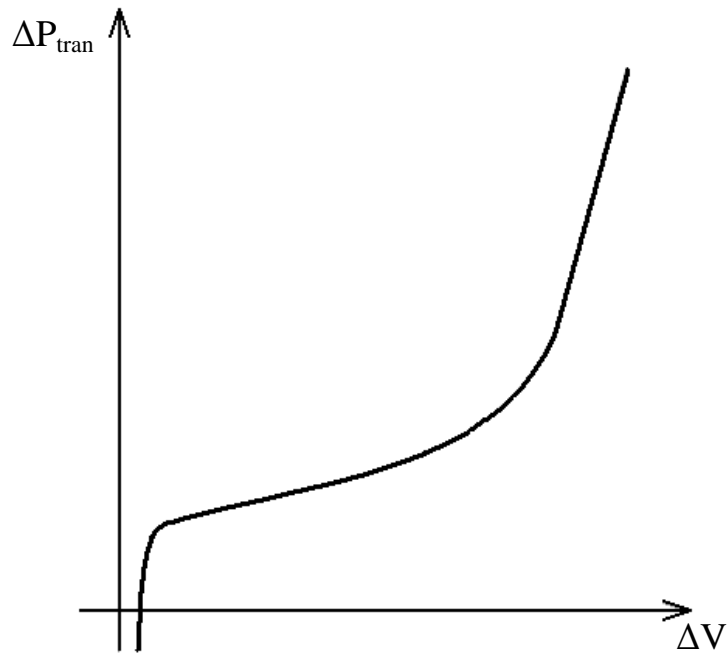


Рис. 2.3. Залежність між трансмуральний тиском та об'ємом судини (дані з літературних джерел [43, 69])

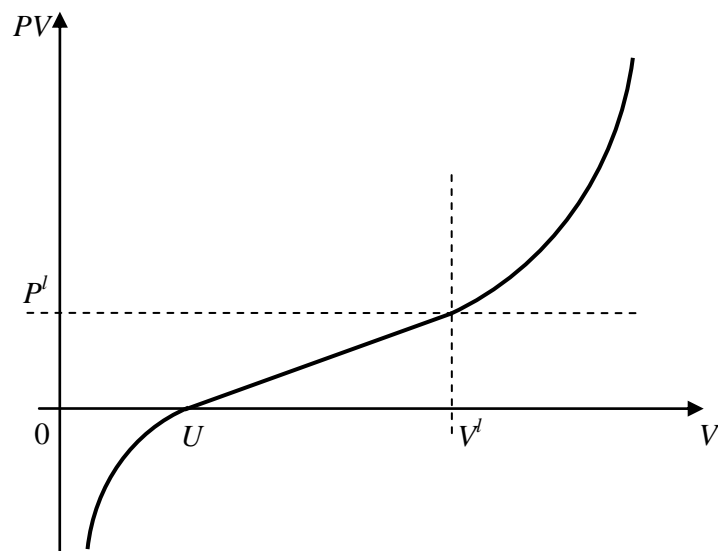


Рис. 2.4. Залежність тиску від об'єму (в математичній моделі)

Екстрасудинний тиск P_i^{ext} розраховується за формулою:

$$P_i^{ext} = Pd_i^{Ext} + P^{Atm} \cdot K_i^{elast}, \quad (2.6)$$

де Pd_i^{Ext} – екстрасудинний тиск регіону. В окремих випадках регіон з декількома ділянками може мати загальне значення Pd_i^{Ext} (наприклад, легені). P^{Atm} – атмосферний тиск зовні організму, K^{Elast} – коефіцієнт передачі тиску всередину тканини (залежить від глибини розташування ділянки та інших особливостей будови тіла людини, наприклад грудна і черевна порожнини). Таке уявлення дозволяє задати як розподіл змін атмосферного тиску в організмі людини, так і ефекти регіональних змін тиску. Регіональні зміни тиску дозволяють описувати фізіологічні ситуації, які виникають, наприклад, при диханні, при зрушеннях діафрагми в невагомості [100] та ін. P_i^{gr} – гравітаційна складова тиску, що розраховується за формулою:

$$P_i^{gr} = h_i \cdot Gk, \quad (2.7)$$

де Gk – константа, h_i – висота ділянки відносно певного нульового рівня. Алгоритм розрахунку h_i залежить від конфігурації моделі, в тому числі від обраного розбиття реальної судинної мережі на ділянки. Такий опис дозволяє моделювати ефекти, що виникають при зміні положення тіла людини та при гравітаційних навантаженнях, в тому числі при зміні положення тіла від «лежачого» до «стоячого» з заданою динамікою. Гравітаційна складова не враховується у абсолютному значенні тиску у судині, а враховується лише при обчисленні градієнту тисків, що викликають перетікання крові.

Для зручності фізіолога-дослідника тиск, який використовується в моделі, задається не в абсолютних одиницях, а відносно атмосферного тиску.

Фактично, це є значення трансмурального тиску (тиску крізь стінки судин), і саме ним традиційно користуються при вимірюваннях в клініці.

При змінах атмосферного тиску і сталому об'ємі ізольованої судини, трансмуральний тиск не змінюється, тому що паралельно зростає тиск навколо судини (із врахуванням коефіцієнту передачі) та всередині судини. Використання саме трансмурального тиску виправдано також тому, що згідно ряду досліджень механорецептори реагують на механічне напруження стінок судини, що залежить від об'єму.

2.2.2. Опис судинної мережі. Судинна мережа описується як система паралельно та послідовно поєднаних ділянок. Створено декілька версій моделі, які відрізняються кількістю ділянок. В усіх випадках розглядаються артеріальні, капілярні та венозні судини легень, нирок, шкіри та голови.

Перша версія створеної моделі (опублікована в [9]) налічує 156 ділянок, розподілених вздовж тіла людини та розділених на 3 шари (спина, центральна, передня частини тіла). Це дозволило детально описати вплив ортостатичного та гравітаційного навантаження на організм людини при різних положеннях тіла, в тому числі при навантаженнях, що можуть викликати значний градієнт тиску як вздовж, так і впоперек тіла людини. Цю модель доречно використовувати зі складною моделлю серця. Тому вона може бути використана для моделювання динаміки гемодинамічних показників для короткочасних процесів.

Друга версія складається з 56 ділянок та не включає розподілу по поперечним шарам – схема даної моделі співпадає зі схемою одного шару першої версії.

Третя версія моделі судинної мережі складається з 23 ділянок і призначена для моделювання процесів, при яких положенням тіла можна знехтувати, тому геометричне положення ділянок вздовж тіла не враховується. Така компактна модель може бути використана для моделювання довготривалих процесів, таких як адаптація до повільних змін

атмосферного тиску. Принципи побудови даної моделі викладено в [101]. Повна схема моделі судинної системи з 23 ділянок представлена на рис. 2.5.

Шунти є модифікацією відносно попередніх моделей, які описували всю судинну систему за шаблоном артерія-капіляр-вена [9, 10, 102]. При описі перерозподілу рідини між судинною системою та тканинами тіла такого шаблону стає недостатньо.

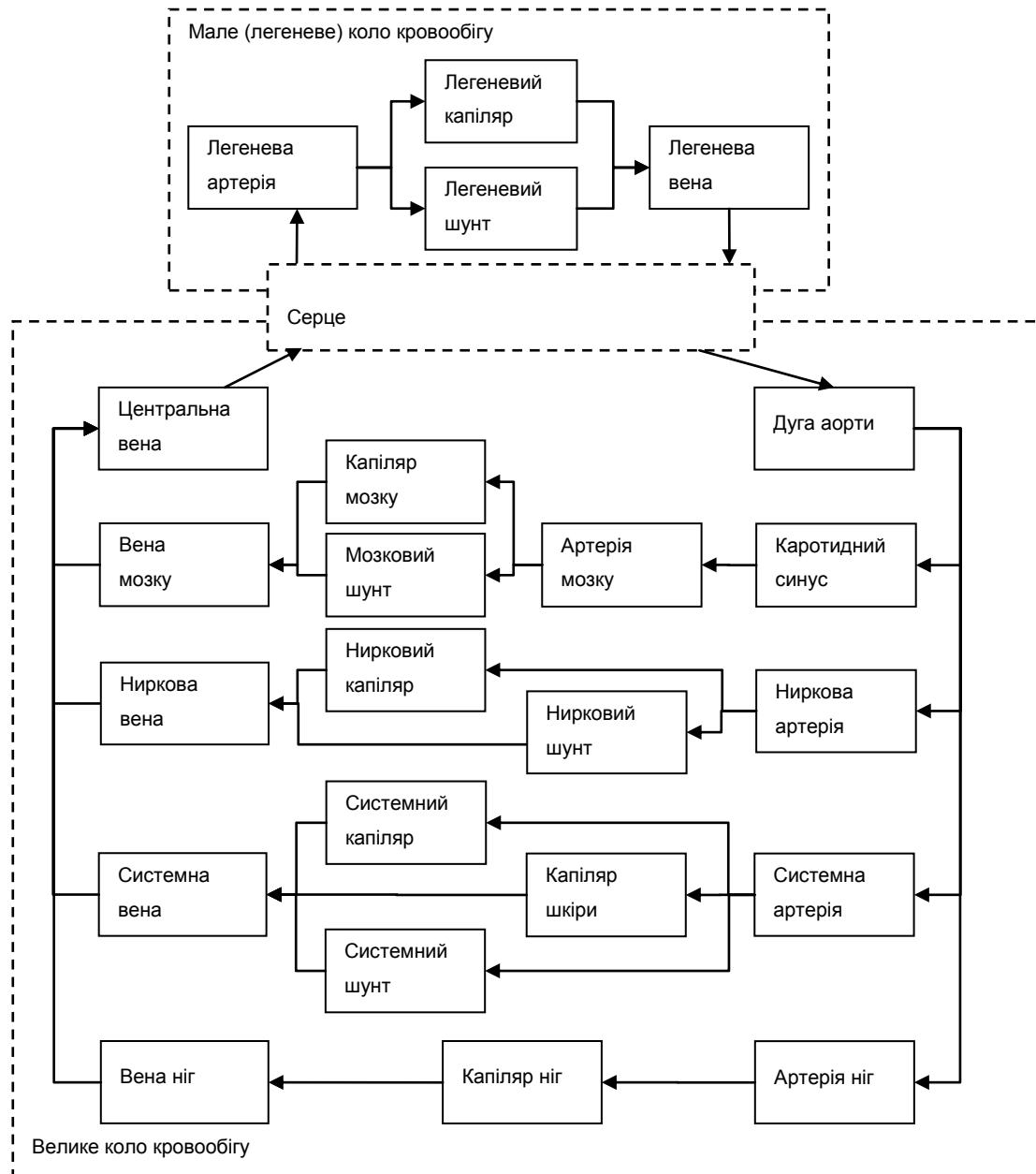


Рис. 2.5. Схема моделі судинної системи з 23 ділянок

В реальному організмі реакцією на зниження об'єму (i , відповідно, тиску) у судинній системі є підвищення тонуусу судин. Але з іншого боку,

підтримка тиску в капілярах могла б призвести до відтоку рідини у міжклітинний простір та подальшого зниження об'єму і тиску у судинній системі (що спостерігалось при перших експериментах на моделі без шунтів). Цього не відбувається завдяки підвищенню вхідного опору та відповідно зниженню тиску в капілярі, що призводить до повернення рідини з міжклітинного простору до судинної системи. Цей процес характеризується зниженням капілярного кровотоку, а нормальний перетік крові забезпечується за допомогою шунтів – великих порівняно з капілярами судин, що поєднують артерії та вени. За даними досліджень [93] потік через шунти складає приблизно 70-90% загального кровотоку. Моделі, які не розглядають капілярну фільтрацію, можуть поєднувати капіляри і шунти, але в даній моделі капіляри розглядаються більш детально як зв'язуюча ланка між ССС і міжклітинним простором, тому шунти необхідно моделювати як окремі ділянки.

2.3. Моделі насосної функції серця

Роль серця в даній моделі полягає в підвищенні вхідного (венозного) тиску для забезпеченні потоку крові через судинну систему, який досягається за допомогою створення градієнту тиску між артеріями і венами. Градієнт тисків забезпечує перетікання крові по судинній системі, яка має гідродинамічний опір великого і малого кіл кровообігу. Як правило, в моделях гемодинаміки серце не виділяється в окрему модель і розглядається разом із судинною системою [38, 43, 52]. Серце розглядають окремо у випадках, коли воно є об'єктом дослідження [103, 104].

Для нашої моделі опис насосної функції серця може бути виконаний на різних рівнях деталізації. Серце може бути описане як послідовність пульсуючих резервуарів, що обмежені клапанами зі змінним опором. Такий підхід використовується в більшості опублікованих моделей [9, 10, 57, 56, 55, 58, 43]. В них жорсткість або ненапружений об'єм задаються як функція часу, яка дозволяє досить точно описати динаміку показників гемодинаміки.

Даний підхід можна ефективно використати для опису впливу розподілу характеристик популяції кардіоміоцитів на функцію серця [9], що дозволяє моделювати також певні патологічні ситуації.

Інший підхід полягає в описі серця як постійного насоса. Потік через серце представляється як функція від тиску в вені, ізотропного стану та частоти скорочень серця. Перевагою такого підходу є спрощення обчислень, що дає можливість швидко розраховувати експеримент для великих проміжків часу.

В рамках даної роботи було вирішено поєднати обидва підходи: розроблено обидві моделі серця, які за допомогою запропонованого підходу до моделювання можуть динамічно замінюватись. Модель серця виділяється в окремий модуль і розглядається відокремлено від судинної системи. Таким чином під час досліджень можна замінювати модулі серця місцями без жодних змін інших моделей. Це дозволило провести ряд експериментів на моделі пульсуючого серця (яка досить добре досліджена) з метою використання її характеристик для налаштування моделі серця як постійного насосу.

2.3.1. Серце як пульсуюча камера. При даному підході моделюється діяльність шлуночків. При скороченні шлуночку направлений потік забезпечується за допомогою закриття вхідних і відкриття вихідних клапанів під впливом різниці тиску по різні їх боки. Після викачування порції крові зі шлуночків настає діастолічна фаза – міокард розслаблюється, падає внутрішній тиск крові, відкриваються вхідні клапани і з передсердь (які відіграють роль демпфуючих резервуарів) під дією різниці тиску поступає нова порція крові.

Серце описується як 2 пари послідовно поєднаних компартментів, кожна пара моделює передсердя і шлуночок. Кожен шлуночок описується як еластичний резервуар, що має змінну жорсткість та поєднаний з клапаном. Прив'язка вхідного і вихідного серцевих клапанів до, відповідно, передсердя та шлуночку, дозволяє описати шлуночки і передсердя як 4 однотипні

ділянки з однаковими рівняннями, що відрізняються лише набором констант. Індекси 0 та 2 відповідають лівому та правому передсердю відповідно, а 1 та 3 – лівому та правому шлуночкам відповідно.

Для опису основних показників гемодинаміки використовуються формули, аналогічні формулам для судинної системи:

$$P_i = D_i \cdot PV_i(V_i - U_i), \quad (2.8)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = Q_i^{In} - Q_i^{Out}, \quad (2.9)$$

$$Q_i^{Out} = \frac{P_i - P_i^{Next}}{R_i}, \quad (2.10)$$

де P_i , V_i , U_i , PV_i , R_i – тиск, об'єм, ненапружений об'єм, залежність тиску від об'єму та опір для ділянок аналогічно до моделі судинної системи (см. 2.2). P_i^{Next} – тиск у наступній ділянці. Для передсердь:

$$P_0^{Next} = P_1, \quad P_2^{Next} = P_3 \quad (2.11)$$

Значення P_i^{Next} для шлуночків визначаються як тиск у аорті та легеневій артерії, які приходять як входи моделі серця від моделі судинної системи.

Вхідний потік Q_i^{In} у шлуночках дорівнює вихідному у передсердях:

$$Q_1^{In} = Q_0^{Out}, \quad Q_3^{In} = Q_2^{Out}, \quad (2.12)$$

Для передсердь вхідний потік визначається як:

$$Q_0^{In} = \frac{P_{PV} - P_0}{R_0^{In}}, \quad Q_2^{In} = \frac{P_{CV} - P_2}{R_2^{In}}, \quad (2.13)$$

де P_{PV} та P_{CV} – тиск у легеневій вені та центральній вені відповідно. R_0^{In} та R_2^{In} – опір на вході лівого та правого передсердя відповідно. Ці значення вибрано як константи.

Систолічне зростання та діастолічне зниження тиску описується за допомогою періодичних змін об'ємної жорсткості D_i у шлуночках та передсердях. Періодичність цих змін задається пейсмейкерними клітинами синусного вузла та залежить від змін температури та хімізму крові. Енергетика серцевого скорочення визначається інтегральним інотропним станом кардіоміоцитів I_i , та залежить від коронарного кровообігу і хімічних агентів, які продукуються центральною нервовою та ендокринною системами. Існує багато різних підходів до опису таких механізмів, тому виділено окрему модель регуляції, від якої на вхід моделі серця поступають значення I_i та частота серцевих скорочень F .

Швидкість розповсюдження нервового імпульсу по провідній системі серця на 2 порядки перевищує швидкість перебігу процесу електромеханічного скорочення. Це дозволило [105] вважати, що асинхронність скорочення кардіоміоцитів всередині їх популяції в рамках даної камери є основною причиною формування характерної динаміки коливань жорсткості.

Параметри популяції кардіоміоцитів статистично можуть бути описані за допомогою β -функції, яка на інтервалі $(0; 1)$ визначається як:

$$\beta(x) = \begin{cases} 0, & x \notin (0;1) \\ C(a,b) \cdot x^a \cdot (1-x)^b, & x \in (0;1) \end{cases} \quad (2.14)$$

$$C(a,b) = \frac{1}{\int_0^1 x^a \cdot (1-x)^b dx}, \quad (2.15)$$

де a, b – константи.

Як було показано в базовій моделі [77], динаміку жорсткості шлуночків всередині одного серцевого циклу зручно моделювати за допомогою інтегралу β -функції:

$$I\beta(x) = \int_0^{\theta_s} \beta_i(x) dx \quad (2.16)$$

Динаміка жорсткості задається як:

$$D_i = I_i \cdot \begin{cases} I\beta(\theta / \tau_s), & \theta < \tau_s \\ 1 - I\beta\left(\frac{\theta - \tau_s}{\tau - \tau_s}\right), & \theta \geq \tau_s \end{cases} \quad (2.17)$$

де θ – час всередині серцевого циклу, $\tau = \frac{1}{F}$ – довжина серцевого циклу, τ_s – довжина систоли.

В нашій моделі вважається, що довжина систоли складає постійну частку в довжині серцевого циклу: $\tau_s = k_\tau \cdot \tau$, де k_τ – константа.

Описати нормальний та різні патологічні стани серця можна за допомогою варіації пари констант a , b в формулі (2.16).

Функція серцевого клапану описується через визначення його опору R_i^v як функції від різниці тиску всередині шлуночка P_i і за клапаном P_{i+1} :

$$R_i^v = \begin{cases} R_i^{vc}, & P_i < P_{i+1} \\ R_i^{vo} + (R_i^{vc} - R_i^{vo}) \cdot e^{\delta(P_i - P_{i+1})}, & P_i > P_{i+1} \end{cases} \quad (2.18)$$

де R_i^{vc} – опір закритого клапану (досить велике число, що забезпечує практично нульовий потік), R_i^{vo} – опір відкритого клапану, δ – константа, що характеризує інертність відкриття і закриття клапану. Простими змінами

R_i^{vc} , R_i^{vo} і δ можна імітувати широкий спектр патологій серцевих клапанів, в тому числі появу регургітації крові.

2.3.2. Серце як постійний насос. Опис серця як постійного насосу (модель статичного серця) базується на факті, що потік крові визначається рівнем венозного тиску, частотою серцевих скорочень і інотропним станом серця, і практично не залежить від тиску в аорті (фактично, зміна тиску в аорті призводить до короткочасних змін серцевого вибросу, після яких тиск в аорті вирівнюється). Для моделювання серця як постійного насосу обрано модель за якою потік через шлуночок визначається тиском у центральній вені.

Модель описується єдиною парою формул:

$$Q_i = a_i \cdot I_i \cdot (P_i^V - P_i^0) \cdot (F - F_i^0) \quad (2.19)$$

де Q_i – потік через шлуночок; P_i^V – відповідний венозний тиск, I_i – інотропізм, F – частота серцевих скорочень; a_i , P_i^0 та F_i^0 – константи. Індекс i відносить параметри до правого і лівого шлуночків. Параметр a_i визначається експериментально за допомогою моделі пульсуючого серця.

Такий спрощений опис дозволяє проводити експерименти з великим кроком чисельного розв'язання диференціальних рівнянь (до декількох секунд) на великі проміжки часу (години, дні).

2.4. Модель динаміки рідин у тканинах тіла

Міжклітинний та клітинний простори містять близько 35л рідини [106], тому вони є «акумулятором» рідини та впливають на об'єм крові у судинній системі. Перетік рідини між судинною системою та тканинами тіла відбувається через капіляри та лімфатичну систему (див. рис. 2.6).

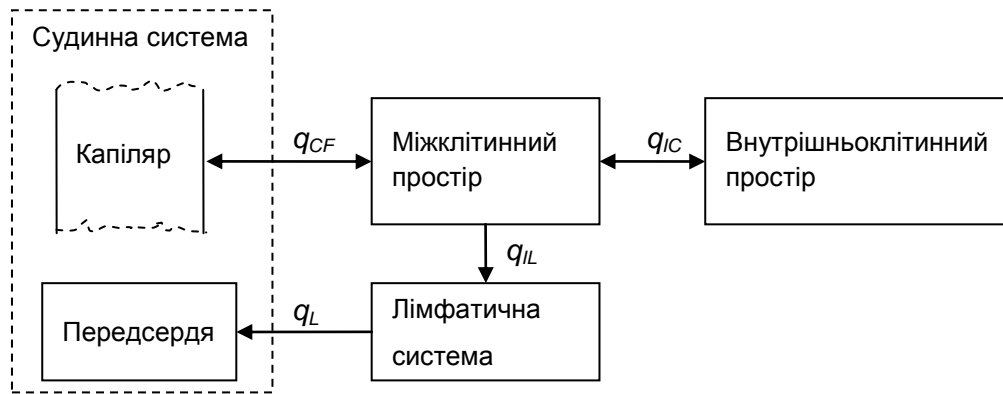


Рис. 2.6. Схема потоку рідини у судинній системі та тканинах тіла:

q_{CF} – капілярна фільтрація,

q_{IC} – потік між міжклітинним та внутрішньоклітинним простором,

q_{IL} – фільтрація з клітинного простору до лімфатичної системи,

q_L – потік з лімфатичної системи до передсердя.

Припущення та обмеження:

- Моделюється динаміка рідин у міжклітинному та клітинному просторах і лімфатичній системі.
- Система тканин моделюється як набір ділянок із зосередженими параметрами.
- Розглядається декілька ділянок міжклітинної та клітинної тканин відповідно ділянок капілярів моделі судинної системи.
- Для опису лімфатичної системи використовується єдина ділянка.
- Ділянки тканин розташовані на певній глибині тканин тіла, тому атмосферний тиск передається до ділянок із коефіцієнтом передачі ≤ 1 .
- Кров фільтрується з капіляру до міжклітинної системи та з міжклітинної системи до лімфатичної відповідно градієнту тисків, включаючи гідростатичну, гравітаційну, зовнішню (атмосферну) та осмотичну складові.
- Розглядається сумарний потік рідини між внутрішньоклітинною та міжклітинною ділянками. Даний потік не описує процеси живлення клітини а описує лише перерозподіл рідин.

- Рідка фракція крові перетікає між міжклітинною та клітинною ділянками під дією градієнту гідростатичного, зовнішнього та осмотичного тиску.
- Лімфа перетікає з лімфатичної системи до передсердя під дією гідростатичного та ортостатичного тиску.
- Осмотичний опір залежить лише від об'єму ділянки. Перерозподіл складових частин біологічних рідин не розглядається.

Для моделювання гемодинаміки у міжклітинних та клітинних ділянках використовуються формули:

$$P_i^I = PV_i^I(V_i^I - U_i^I), \quad (2.20)$$

$$P_i^C = PV_i^C(V_i^C - U_i^C), \quad (2.21)$$

$$\frac{dV_i^I}{dt} = q_i^{CF} - q_i^{IC} - q_i^L, \quad (2.22)$$

$$\frac{dV_i^C}{dt} = q_i^{IC}, \quad (2.23)$$

$$q_i^{CF} = \frac{(P_i + P_i^{ext} - P_i^{Osm}) - (P_i^I + P_j^{Iext} - P_i^{IOsm})}{R_i^C}, \quad (2.24)$$

$$q_i^{IC} = \frac{(P_i^I + P_i^{Iext} - P_i^{IOsm}) - (P_i^C + P_j^{Cext} - P_i^{COsm})}{R_i^{IC}}, \quad (2.25)$$

$$q_i^L = \frac{(P_i^I + P_i^{Iext} - P_i^{IOsm}) - (P_L + P_L^{Ext} - P_L^{Osm})}{R_i^{IL}}, \quad (2.26)$$

де P_i^I та P_i^C – тиск, V_i^I та V_i^C – об'єм, U_i^I та U_i^C – ненапружений об'єм, PV_i^I та PV_i^C – залежність тиску від об'єму для міжклітинної та внутрішньоклітинної ділянок відповідно; q_i^{CF} – капілярна фільтрація, q_i^{IC} –

сумарний потік з міжклітинного простору в клітинний, q_i^L – фільтрація з міжклітинного простору до лімфатичного; P_i^{ext} , P_j^{Iext} та P_j^{Cext} – зовнішня складова тиску, P_i^{Osm} , P_i^{IOsm} та P_i^{COsm} – осмотична складова тиску у капілярі, міжклітинній та внутрішньоклітинній ділянці відповідно; R_i^C – опір фільтрації крізь стінки капіляру, R_i^{IC} – опір потоку між внутрішньоклітинним та міжклітинним просторами, R_i^{IL} – опір фільтрації з міжклітинного простору до лімфатичних судин.

Зовнішня складова опору визначається як:

$$P_i^{Iext} = K_i^I \cdot P_{Atm}, \quad P_i^{Cext} = K_i^C \cdot P_{Atm}, \quad P_{Li}^{Ext} = K_L \cdot P_{Atm}, \quad (2.27)$$

де P_{Atm} – атмосферний тиск, K_i^I , K_i^C та K_L – константи.

Осмотична складова визначається як:

$$P_i^{Osm} = \frac{N_i}{V_i}, \quad P_i^{IOsm} = \frac{N_i^I}{V_i^I}, \quad P_i^{COsm} = \frac{N_i^C}{V_i^C}, \quad P_L^{Osm} = \frac{N_L}{V_L}, \quad (2.28)$$

де N_i , N_i^I , N_i^C , N_L – константи, що є аналогом кількості розчиненої речовини у, відповідно, капілярах, міжклітинному, клітинному просторах і лімфатичних судинах.

Для лімфатичної судини використовується аналогічний набір формул:

$$P_L = PV_L(V_L - U_L), \quad (2.29)$$

$$\frac{dV_L}{dt} = \sum_i q_i^L - q_L, \quad (2.30)$$

$$q_L = \frac{(P_L + P_L^{Ext}) - (P_H + P_H^{Ext})}{R_L}, \quad (2.31)$$

де V_L – об’єм, U_L – ненапружений об’єм, PV_L – залежність тиску від об’єму, q_L – лімфатичний потік (потік з лімфатичної системи до передсердя), P_L та P_L^{Ext} – тиск та зовнішній тиск у передсерді.

Відомо, що коефіцієнт капілярної фільтрації залежить від центрального венозного тиску [107]. Даний ефект моделюється через зміни опору капілярної фільтрації:

$$R_i^C = Rn_i^C \cdot (1 - k_{CFR} \cdot (P_{CV} - P_V^0)), \quad (2.32)$$

де Rn_i^C – нормальний опір капілярної фільтрації, P_{CV} – центральний венозний тиск, k_{CFR} і P_V^0 – коефіцієнти.

Зміни коефіцієнту капілярної фільтрації є одним з важливих механізмів утримання рідини в судинній мережі. Зниження об’єму рідини в судинній мережі призводить до зниження венозного тиску, що породжує гормональне зниження коефіцієнту капілярної фільтрації, а це протидіє відтоку рідини з судинного русла в міжклітинний простір. Даний ефект є інерційним, так як пов’язаний з виділенням гормонів, але в даному дослідженні інерційність змін коефіцієнту капілярної фільтрації не є суттєвою а тому не моделюється.

2.5. Модель екскреторної функції нирок

Нирки відповідають за виведення шкідливих речовин з організму людини. При цьому виводиться певний об’єм рідини, що залежить від ряду факторів, таких як артеріальний тиск та гормональний фон, а тому нирки відіграють значну роль у регуляції об’єму рідин в організмі людини.

Припущення та обмеження:

- Швидкість виведення рідини з організму людини залежить від тиску в ниркових артеріях.

- Частина рідкої фракції крові, що фільтрується з ниркової артерії до нирки, реабсорбується до ниркових вен.
- Неабсорбована доля рідини потрапляє то сечового міхура.
- Рідина, виведена до сечового міхура, вважається виведеною з організму, не реабсорбуючись і не впливаючи на фільтрацію та реабсорбцію.
- На швидкість фільтрації та реабсорбції рідин можуть впливати антидіуретичний гормон та ренін.

Математична модель описується формулами, що базуються на [10].
 Модель описує динаміку виведення рідини з організму людини Q_K як:

$$Q_K = Q_F - Q_{Rb}, \quad (2.33)$$

де Q_F – швидкість фільтрації, Q_{Rb} – швидкість реабсорбції.

Швидкість фільтрації залежить тільки від тиску в нирковій артерії P_K :

$$Q_F = \begin{cases} 0, & P_K < P_0, \\ K_F \cdot (P_K - P_0), & P_K \geq P_0, \end{cases} \quad (2.34)$$

де P_0 – поріг ниркової фільтрації, K_F – константа.

Швидкість реабсорбції залежить від наявності речовини в ниркових каналах і найбільш точно описується при моделюванні нирки як каналу з розподіленими по довжині параметрами [10]. Однак таке представлення вимагає значних затрат часу на проведення моделювання, а точність що досягається не є необхідною для поставлених у даному дослідженні задач. Для спрощення і забезпечення проведення довгих експериментів обране представлення із зосередженими параметрами, що базується на пов'язанні швидкості реабсорбції зі швидкістю фільтрації:

$$Q_{Rb} = Q_F \cdot f_R(ADG), \quad (2.35)$$

$$ADG = f_{ADG}(P_{Osm}), \quad (2.36)$$

$$f(t) = a + \frac{b \cdot t^n}{c + t^n}, \quad (2.37)$$

де ADG – концентрація антидіуретичного гормону, P_{Osm} – осмотичний тиск, f_R і f_{ADG} – функції з насиченням, a, b, c, n – константи.

Для опису приходу рідини до організму використовується модель, що базується на таких припущеннях:

- Вимога організму у воді визначається концентрацією натрію в крові.
- Прихід води дорівнює вимогам.
- Швидкість реабсорбції натрію залежить від концентрації реніну.
- Концентрація реніну зворотно пропорційна тиску у артеріях нирок.

Модель описується такими формулами:

$$Rn = \frac{K_{Rn}}{P_{Art}}, \quad (2.38)$$

$$QR_{Na} = K_q \cdot Rn, \quad (2.39)$$

$$\frac{dNa}{dt} = Q_F \cdot C_{Na} - QR_{Na}, \quad (2.40)$$

$$F_{In} = k_F \cdot (V_W - K_{Na} \cdot Na), \quad (2.41)$$

де Rn – концентрація реніну, P_{Art} – тиск в нирковій артерії, QR_{Na} – швидкість реабсорбції натрію, $C_{Na} = \frac{Na}{V_W}$ – концентрація натрію, Na – кількість натрію в організмі, V_W - загальний об'єм рідини в організмі, F_{In} – швидкість притоку рідини до організму, $K_{Ren}, K_q, k_F, K_{Na}$ – константи.

Розроблена модель також дозволяє задати швидкість прийому рідини вручну, шляхом задання динаміки споживання рідини. Такий підхід дозволяє моделювати вплив споживання рідини на реакцію організму на зміни атмосферного тиску та інших факторів зовнішнього середовища.

2.6. Модель фізіологічної регуляції гемодинаміки

Для противаги великим змінам об'ємів в організмі людини існує система фізіологічної регуляції. Механорецепторна регуляція реагує на підвищення тиску вище порогового і впливає на тонус судин, інотропний стан серця та частоту серцевих скорочень. Особливо важлива роль барорецепторної регуляції у реагуванні організму на ортостатичне навантаження, але вона також відіграє значну роль у реагуванні на інші екзогенні впливи, такі як атмосферний тиск.

Припущення та обмеження:

- Механорецепторні рефлекси у дузі аорти, каротидних синусах та вілізієвому колі функціонують адитивно.
- Механорецептори кожного рецепторного поля реагують на локальний трансмуральний тиск, реєструючи механічне розтягнення стінок судин.
- Реакцією на підвищення тиску є пришвидшення виділення адреналіну і зменшення швидкості виділення ацетилхоліну.
- Концентрація гормонів впливає на зміну частоти серцевих скорочень та ізотропного стану серця.
- Підвищення концентрації адреналіну призводить до підвищення тонусу судин, що проявляється в збільшенні жорсткості та зменшенні ненапруженого об'єму судини.

Для спрощення опису рецепторної діяльності розглядається сумарний показник барорецепції B_r , як відносна величина на відрізку $[0, 1]$. Він відповідає інтенсивності рецепторних імпульсів та розраховується як:

$$Br = \sum_i \frac{1 - e^{-\alpha \cdot P_i}}{1 + \theta \cdot e^{-\alpha \cdot P_i}}, \quad (2.42)$$

де P_i - тиск у зоні барорецепції i , α , θ - константи.

Для опису концентрації гормонів використовується єдина формула:

$$\frac{dH_j}{dt} = K_j \cdot (g_j^0 + g_j \cdot Br - H_j), \quad (2.43)$$

де H_j - концентрація гормону; K_j , g_j^0 і g_j - константи. Такий опис дозволяє за допомогою вибору констант задати напрям зміни концентрації в залежності від барорецепції.

Вплив на стан серця описується формулами:

$$F = F_A + \sum_j g_j^F \cdot H_j, \quad (2.44)$$

$$I_i = I_i^A + \sum_j g_j^{Ii} \cdot H_j, \quad (2.45)$$

де F - частота серцевих скорочень, I_i - інотропний стан шлуночку чи передсердя, F_A - частота автоматизму; g_j^F , I_i^A , g_j^{Ii} - константи.

Вплив на тонус судин описується формулами:

$$D_i = D_i^0 \cdot (1 + G_{\text{Adr}}^D \cdot (Adr - \text{Adr}_0)), \quad (2.46)$$

$$U_i = U_i^0 \cdot (1 + G_{\text{Adr}}^U \cdot (Adr - \text{Adr}_0)), \quad (2.47)$$

де D_i і U_i - жорсткість і ненапружений об'єм судини, D_i^0 і U_i^0 - нормальні жорсткість і ненапружений об'єм судини (при відсутності

гормону), Adr - концентрація адреналіну, G_{Adr}^D , G_{Adr}^U і Adr_0 – константи апроксимації.

Рецепторні зони, що розглядаються, відповідають ділянкам моделі судинної системи. Тиск у цих ділянках розраховується за формулами (2.1) – (2.7). Таким чином, рецепторні ділянки розподілені вздовж тіла а також мають різний коефіцієнт передачі атмосферного тиску, тому вони будуть по різному реагувати на ортостатичне навантаження та зміни атмосферного тиску, обумовлюючи складну комплексну реакцію організму на дані навантаження.

2.7. Висновки по розділу

Побудовано цілісну МФС, достатню для моделювання короткострокових та довгострокових реакцій гемодинаміки з урахуванням відкритості (незамкненості) ССС.

Визначено, що в процесі реагування гемодинаміки на зміну АТ задіяні такі фізіологічні системи: серцево-судинна система, нирки, рідини міжклітинного та внутрішньоклітинного простору, лімфатична система та система барорецепторної регуляції. Розроблені окремі математичні моделі таких систем. Модель серцево-судинної системи є модифікацію існуючих моделей із зосередженими параметрами [40, 45, 46, 52, 76]. Зміни стосувались урахування впливу атмосферного тиску на перерозподіл потоків та на визначення набору ділянок і конфігурації судинної мережі.

Була створена математична модель переходу рідин з судинного русла до міжклітинного простору та повернення через лімфатичну систему. Таким чином, судинна система вже представлена не як замкнена система, що дозволяє описати зменшення/збільшення об'єму крові внаслідок динаміки тиску і відповідну реакцію гемодинаміки.

Модель барорецепторної регуляції розроблялась з урахуванням необхідності опису реакції як на зміни атмосферного тиску так і на

ортостатичне навантаження. Моделюється не тільки стандартні 2 рецепторні зони (дуга аорти та каротидні синуси) а і зона вілізієвого кола. Вона розташована всередині черепної коробки, а отже до неї зміни зовнішнього атмосферного тиску напряду не передаються. Тому реакція на динаміку тиску в даному відділі може суттєво відрізнятися від реакції у двох інших зонах, а це суттєво впливає на загальну реакцію організму.

Основні результати розділу опубліковані в [9, 10, 11, 12, 13, 14, 108].

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА МОДЕЛЕЙ І АЛГОРИТМІВ ОРГАНІЗАЦІЇ ОБЧИСЛЮВАЛЬНИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

3.1. Концептуальна модель СПМК

Такий складний моделювальний комплекс, який відповідає задачам даного дослідження, неможливо побудувати за жорстким підходом. Існуючі «гнучкі» комплекси мають ряд недоліків, деякі з яких є суттєвими для нашого дослідження і не дозволяють використовувати такі комплекси:

- Обмежена мова опису моделей.
- Обмежені вбудовані інтерфейсні можливості для налаштування моделей та аналізу результатів, а також складність створення таких засобів самостійно.
- Неможливість впливу на обчислювальний процес.

У той час, як перші 2 обмеження принципово можна обійти за допомогою створення додаткових плагінів, то неможливість контролю обчислювального процесу призводить не тільки до необхідності суттєвих змін математичних моделей, а і до того що виникає обмеження в часі дослідження, яке принципово неможливо обійти.

Враховуючі наведені тези, було прийняте рішення створити програмно-моделювальний комплекс, який з одного боку буде позбавлений наведених недоліків, а з іншого боку дозволить інтеграцію з існуючими комплексами.

Було створено технологію моделювання, що передбачає розбиття моделі функціональних систем (МФС) організму людини на незалежні підмоделі, кожна з яких оформлюється у вигляді окремого модуля (бібліотеки класів, .dll) [101, 109]. Додаткові функції та програмні засоби можуть також бути виконані у вигляді таких модулів. Зв'язок між модулями та управління ними забезпечується за рахунок визначених інтерфейсів.

Незалежність моделі означає, що дана модель може бути налаштована та розрахована окремо від інших. Це дає можливість оперативно змінювати набір моделей, з яких складається комплекс – обирати ті з них, які найкраще підходять цілі дослідження.

Для інтеграції з існуючими моделювальними комплексами використовується автоматична генерація формального представлення математичної моделі. У складі кожного модуля створюється підпрограма, яка генерує текст певної частини програми за вимогами іншого комплексу. В першу чергу забезпечується інтеграція з комплексом JSim та організація проведення досліджень на супер-ЕОМ за допомогою генерації відповідних програмних кодів на мовах JSim (діалект Java) та C++ відповідно.

Виходячи з досвіду моделювання фізіологічних систем людини можна стверджувати, що найбільшою проблемою є створення адекватної математичної моделі та її налаштування. Програмний опис моделі та технічне забезпечення (створення алгоритмів чисельного розв'язку рівнянь, забезпечення збереження даних, тощо) не представляє проблеми. Створення математичної моделі є в певному сенсі «мистецтвом», а налаштування її багато в чому залежить від наявності програмних засобів. Даний підхід дозволяє забезпечити максимально зручні засоби для налаштування моделей. Для інтеграції з іншими програмними комплексами необхідно витратити час на вирішення технічних проблем, але основна частина – кількісні значення параметрів та знання дослідника про систему (в тому числі модифікації формул) – переноситься автоматично.

Перевагою такого підходу є те, що хоча визначений інтерфейс і забезпечує формальні вимоги до опису моделі, на відміну від існуючих комплексів можливості моделі не обмежуються цими вимогами. В середині модуля окрім підтримки даних вимог можуть міститися будь-які програмні засоби, в тому числі засоби підтримки та автоматизації налаштування моделі, відображення результатів, аналітичного дослідження результатів, підтримка інших інтерфейсів.

Таким чином, пропонується технологія розділення комплексу на незалежні програмні модулі, що дозволить спростити процес побудови та налаштування комплексу моделей і організувати проведення модельних експериментів з ним. Запропонована технологія орієнтується не лише на вирішення конкретної задачі моделювання реакції на екзобародинаміку, а передбачає більш широке застосування. І хоча така задача і не ставилась в даній дисертації, це забезпечує можливість подальшого розвитку досліджень впливу атмосферних ефектів на організм людини шляхом створення нових моделей фізіологічних механізмів і поєднання їх з тими, що розглядаються в даній роботі.

3.2. Програмна реалізація СПМК

Взаємодія модулів базується на виклику їх методів. Набір методів визначається наперед заданим інтерфейсом, який підтримується програмною бібліотекою. Для реалізації даної ідеї можна використати різні програмні технології. Було обрано технологію Component Object Model (COM). Її перевагою є підтримка стандартними сервісами операційної системи Windows, а це забезпечує можливість запуску СПМК на довільному комп'ютері з Windows без необхідності встановлення додаткових компонентів.

Реалізовано також варіант комплексу на базі технології .Net. Застосування більш нової технології дає переваги у продуктивності та є де-факто стандартом на сьогодні, що гарантує підтримку та розвиток в майбутньому. Також перевагами .Net є кросплатформеність та наявність великої кількості готових рішень для побудови інтерфейсу користувача.

Незалежно від конкретної реалізації, основою технології є використання визначеного програмного інтерфейсу. Управляюча програма та інші модулі взаємодіють через даний інтерфейс. Реалізація визначає лише конкретні засоби для отримання доступу до такого інтерфейсу.

Програмна бібліотека може підтримувати необмежену кількість інтерфейсів, тому можна розробити один модуль, який може бути використаний для вирішення різних задач. При необхідності забезпечити додаткову функціональність достатньо лише створити потрібний інтерфейс без необхідності принципових змін, переробки і переналаштування моделей. При цьому залишається підтримка старих інтерфейсів і вже створені модулі продовжать працювати коректно у рамках старої функціональності.

Важливою перевагою підходу є те, що програмні бібліотеки можуть бути створені на різних мовах програмування. Це дає розробнику можливість обрати саме ті засоби для створення модулю, які йому найбільш зручні, а також дозволяє використати існуючі розробки.

Кожен модуль представляється як блок, який має визначений набір входів, виходів та параметрів. Під входами ми розуміємо змінні, значення яких треба передати моделі перед початком кожного циклу обчислень. Параметри – значення, які не змінюються протягом одного експерименту. Для параметра як правило вимагається наявність значення, водночас як для входу є можливість не встановити значення (треба бути дуже обережним із створенням входів на які обов'язково повинні бути задані ненульові значення так як вони обмежують можливості індивідуального використання моделі).

У загальному випадку розрахунок експерименту поділяється на послідовність кроків. На кожному кроці модель отримує значення вхідних змінних та розраховує значення виходів. Однак модель не обов'язково повинна проводити циклічні обчислення – СПМК не накладає такого обмеження. Кожна модель запускається в окремому потоці та може використовувати будь-який алгоритм обчислень. Наприклад, при створенні моделі вхідного навантаження, яке задається до початку експерименту, циклічні обчислення не потрібні. Значення виходу відоме заздалегідь і тому модуль ігнорує значення кроку обчислень і готовий видавати значення виходів для будь-якого моменту часу. Блок-схему алгоритму розрахунку моделі представлено на рис. В.1, приклад коду наведено в додатку Г.1.

3.2.1. Обмеження модуля математичної моделі. Програмний інтерфейс забезпечує ряд вимог до модуля, на базі яких реалізується робота комплексу. Такі обмеження реалізуються за допомогою визначення інтерфейсу IModel. Кожен модуль має містити клас, який реалізовує цей інтерфейс. Організація обчислень усередині модуля, а також наявність довільних додаткових засобів не обмежується і визначається розробником модуля. Обмеження, які накладаються на модуль, такі:

- Кожен модуль має методи для встановлення значень параметрів та настройки входів. Під настройкою входів ми розуміємо можливість пов'язати із входом моделі константу або вихід іншої моделі (в такому випадку на вхід встановлюється інтерфейс моделі і ідентифікатор виходу).
- Всі параметри, входи та виходи моделі пронумеровані і можуть (необов'язково) мати строкові ідентифікатори, які спрощують визначення їх номерів.
- Всі параметри, входи та виходи мають числовий тип (double). Таке обмеження пов'язане з тим, що необхідно визначити єдиний тип даних для передачі даних між модулями. При цьому інтерпретацію таких чисел визначає розробник модуля – це можуть бути як власне дробові числові дані, так і цілі числа або дані інших типів, таких як логічного типу, представлені у вигляді певних числових констант.
- Кожен модуль має метод, що повертає розрахований час та значення заданого виходу у заданий момент часу (менший, ніж розрахований час). При цьому бажано, щоб модель повертала значення змінної для будь-якого моменту часу до вказаного розрахованого моменту.
- У разі, коли на вхід модуля *A* поставлено вихід модуля *B*, передача даних відбувається у відповідь на запити від модуля *A*.
- Кожен модуль має методи керування, які включають запуск обчислень, паузу та зупинку експерименту.

Приклад класу, що реалізує інтерфейс IModel, наведено в додатку Г.2.

3.2.2. Архітектура моделювального комплексу. Описані вище обмеження дозволяють реалізувати таку архітектуру моделювального комплексу, що забезпечить відокремлення модулів від програми керування. Фактично, набір модулів є окремою системою, яка повністю не залежить від характеристик програми керування. Роль управляючого модуля полягає лише в збиранні та запуску системи модулів, а також в певній мірі у відображенні результатів, а обчислення проводяться у моделях окремо. Така незалежність програми керування дозволяє легко переробити чи повністю змінити інтерфейс користувача у разі потреби без жодних змін у математичній частині.

Як показано на рис. 3.1, в загальному випадку модулі представляють собою окремі програмні одиниці, що обмінюються інформацією з програмою керування.

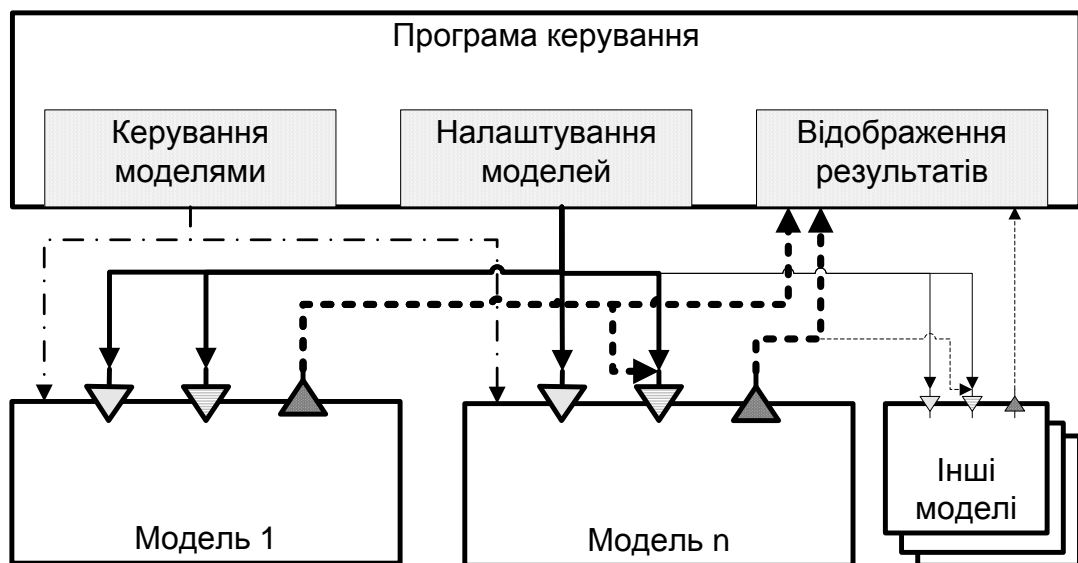


Рис. 3.1. Архітектура СІМК

До програми керування можна приєднати довільну кількість модулів. Команди ідуть від програми керування до всіх модулів. При налаштуванні модулів програма керування встановлює значення параметрів та входів до початку експерименту. Встановлення входів є визначенням констант для входів модуля чи пов'язування таких входів з виходами інших модулів.

Вигляд спеціального вікна для такого зв'язування підмоделей показано на рис. А.2. Результати обчислень під час та після обчислень від модуля можуть надходити як до програми керування так і до інших модулів. Зовнішній вигляд головного вікна програми при виборі умов експерименту та при аналізі результатів наведено на рис. А.1 та А.7.

Для роботи без взаємоблокувань введено обмеження: рівняння кожного модуля можуть використовувати значення входів лише для моменту часу, значення виходів на який вже розраховано в даному модулі (i , відповідно, можуть бути передані іншим модулям). Мається на увазі, що якщо модуль використовує циклічні обчислення, то під час проведення обчислень деякого кроку n всі значення змінних моделі відомі до моменту часу t_n , і для розрахунку наступного кроку модуль може використовувати значення інших модулів тільки на моменти часу $t < t_n$. Порушення даного обмеження може призвести до взаємоблокування, так як 2 модуля для розрахунку наступного кроку можуть очікувати один від одного значення, які ще не були розраховані. Враховуючи існуючі підходи до опису та моделювання фізичних та фізіологічних (природних) процесів, використання для розрахунку даних «з майбутнього» не потрібне, тому дане обмеження не зменшує можливостей моделювального комплексу.

Для забезпечення зручного налаштування моделей модуль може мати спеціальну екранну форму. У інтерфейсі IModel передбачено метод, при виклику якого відкривається така екранна форма. Потім з неї можна отримати доступ до інших, закладених розробником форм для налаштування моделей. Прикладами таких форм є наведені на рис. А.3 – А.5. Передбачено окремий метод, через який керуюча програма передає модулю посилання на всі модулі, підключені на даний момент. Таким чином стає можливим створення взаємопов'язаних моделей, які зможуть більш тісно взаємодіяти між собою таким чином, як це передбачено їх розробником.

В моїй реалізації з коду модуля не викликаються методи керуючої програми, а методи інших модулів викликаються лише під час обчислень для

отримання значень входів. Отже модуль працює «пасивно», виконуючи певні дії лише у відповідь на запити управляючої програми, виконані у вигляді виклику методів даного модулю.

Завдяки описаній технології процес створення віртуального організму можна розділити на такі етапи:

1. Кваліфіковані програмісти за наданими їм описами математичних моделей створюють окремі програмні модулі;
2. Програмісти разом з експертами у предметній області налаштовують моделі;
3. Експерт-фізіолог з окремих модулів збирає віртуальний організм та проводить його додаткове налаштування під свої потреби;
4. Користувач (дослідник, лікар, викладач, студент) використовує віртуальний організм для вирішення своїх задач – навчальних, дослідницьких або прикладних.

Відповідно до поставлених задач та інших особливостей використання комплексу, окремі етапи можуть проводитись одними і тими ж людьми та взагалі об'єднуватись.

Створено ряд базових класів, що можуть бути використані при створенні модулів. Їх діаграма класів наведена в додатку Б. Запропонований підхід дозволяє на першому та частково другому етапах використовувати всі можливості сучасних мов програмування, вже на другому етапі мати зручні інструменти для налаштування моделі, а на третьому і четвертому етапах використати всі переваги можливості гнучкого поєднання моделей, в тому числі використати моделі, розроблені іншими колективами.

3.2.3. Структура СПМК. Для даної конкретної математичної моделі розбиття на модулі проведено за функціональною ознакою і відповідає природному поділу на підмоделі, наведеному у розділі 2. Виокремлено такі фізіологічні та допоміжні системи:

1. Судинна мережа.
2. Серце.

3. Міжклітинний та клітинний простори, лімфатична система.
4. Барорецепторна регуляція гемодинаміки.
5. Нирки.
6. Зовнішнє середовище.

Як правило, серцево-судинна система розглядається цілісно, але в даному випадку можливі (і необхідні) декілька варіантів математичної моделі серця, тому доцільно виділити його окремо. Застосування запропонованої технології дозволило розробити декілька варіантів математичних моделей судинної системи, серця, регуляторних механізмів, та довільно поєднувати їх між собою. Взаємозв'язок між модулями показано на рис. 3.2.

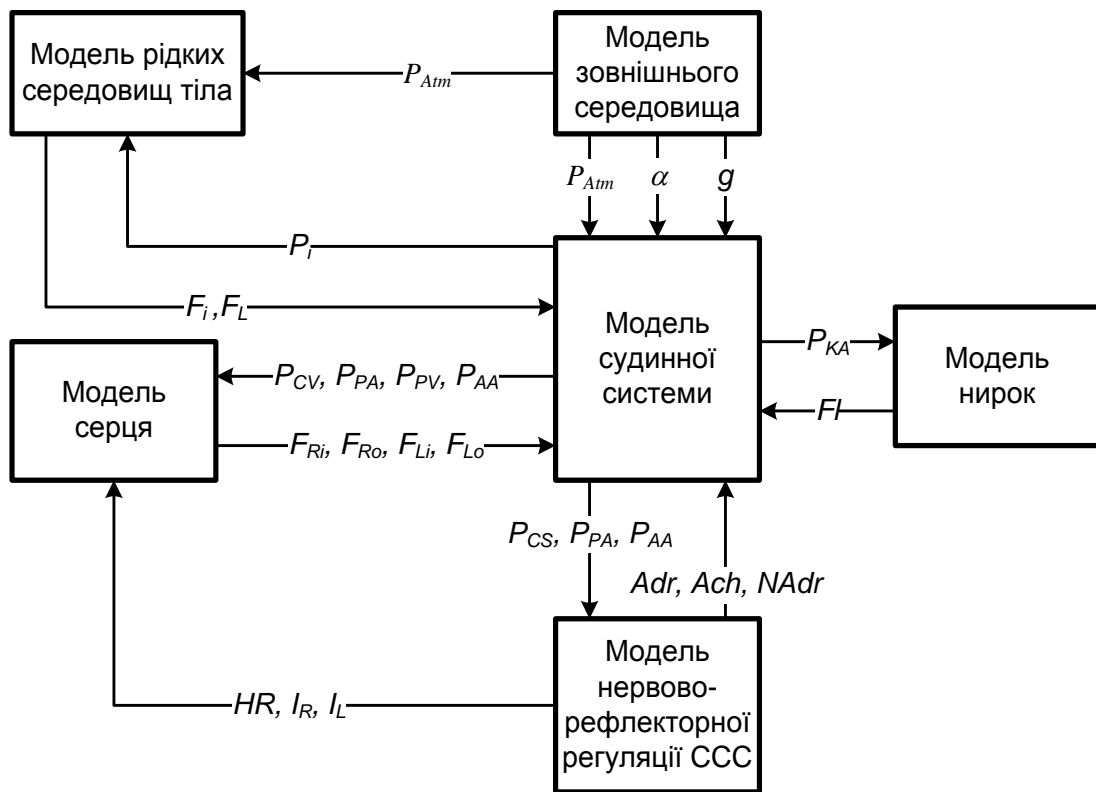


Рис. 3.2. Взаємозв'язок моделей СПМК

$P_{CV}, P_{PA}, P_{PV}, P_{AA}$ – тиск у центральній вені, легеневій артерії, легеневій вені та дузі аорти відповідно; $F_{Ri}, F_{Ro}, F_{Li}, F_{Lo}$ – потоки в праве передсердя, з правого шлуночка, в ліве передсердя, з лівого шлуночка; P_{CS}, P_{PA}, P_{AA} – тиск у каротидному синусі, легеневій артерії, дузі аорти; $Adr, Ach, NAdr$ – концентрація адреналіну, ацетилхоліну, норадреналіну; HR – частота

скорочень серця; I_R, I_L – інотропізм правого та лівого шлуночків. $P_{КА}$ – тиск у нирковій артерії. F_I – відтік через нирки; α – кут нахилу тіла відносно горизонтальної осі, g – гравітаційне навантаження, P_i – тиск у ділянці i судинної мережі, F_i – потік з ділянки i судинної мережі до відповідної ділянки міжклітинного простору, F_L – лімфатичний потік; P_{Atm} – атмосферний тиск.

Для спрощення налаштувань задається відносне значення атмосферного тиску від певного «нормального» значення. Для взаємодії з нирками до модуля судинної системи передається сумарний відтік рідини з нирок до січового міхура, так як виконання фільтрації з ниркової артерії і реабсорбції до ниркової вени призводить до виникнення значних потоків, що вимагають зменшення кроку обчислень. При цьому модель нирок може математично описувати і моделювати процеси фільтрації/реабсорбції, а до модуля судинної системи передається їх різниця.

Зовнішнє середовище представлено окремим модулем, що задає динаміку навантажень на систему. Такий опис дозволив реалізувати єдиний протокол взаємодії модулів комплексу. Також в якості окремого модуля виконано підсистему збереження та відображення результатів моделювання. Так користувач може не лише переглянути раніше обчислені величини, але і використати їх як вхідні дані для наступних обчислень.

На місце кожного з цих блоків можна поставити довільну модель, що підтримує такі входи і виходи. Так, наприклад, було розроблено 2 моделі серця (пульсуючого і не пульсуючого). Обидві моделі мають однаковий набір входів ($P_{CV}, P_{PA}, P_{PV}, P_{AA}, HR, I_R, I_L$) і виходів ($F_{Ri}, F_{Ro}, F_{Li}, F_{Lo}$), але всередині реалізують принципово різні математичні моделі.

На рис. 3.2 модулі зображені у вигляді блоків, для яких задано набір входів і виходів. Така специфікація є основою для розробки набору моделей. В більш детальному вигляді архітектуру комплексу представлено на рис. 3.3. Суцільними лініями відображено потоки рідин, штриховими – шляхи впливу регуляторних механізмів, точковими – впливи зовнішнього середовища.

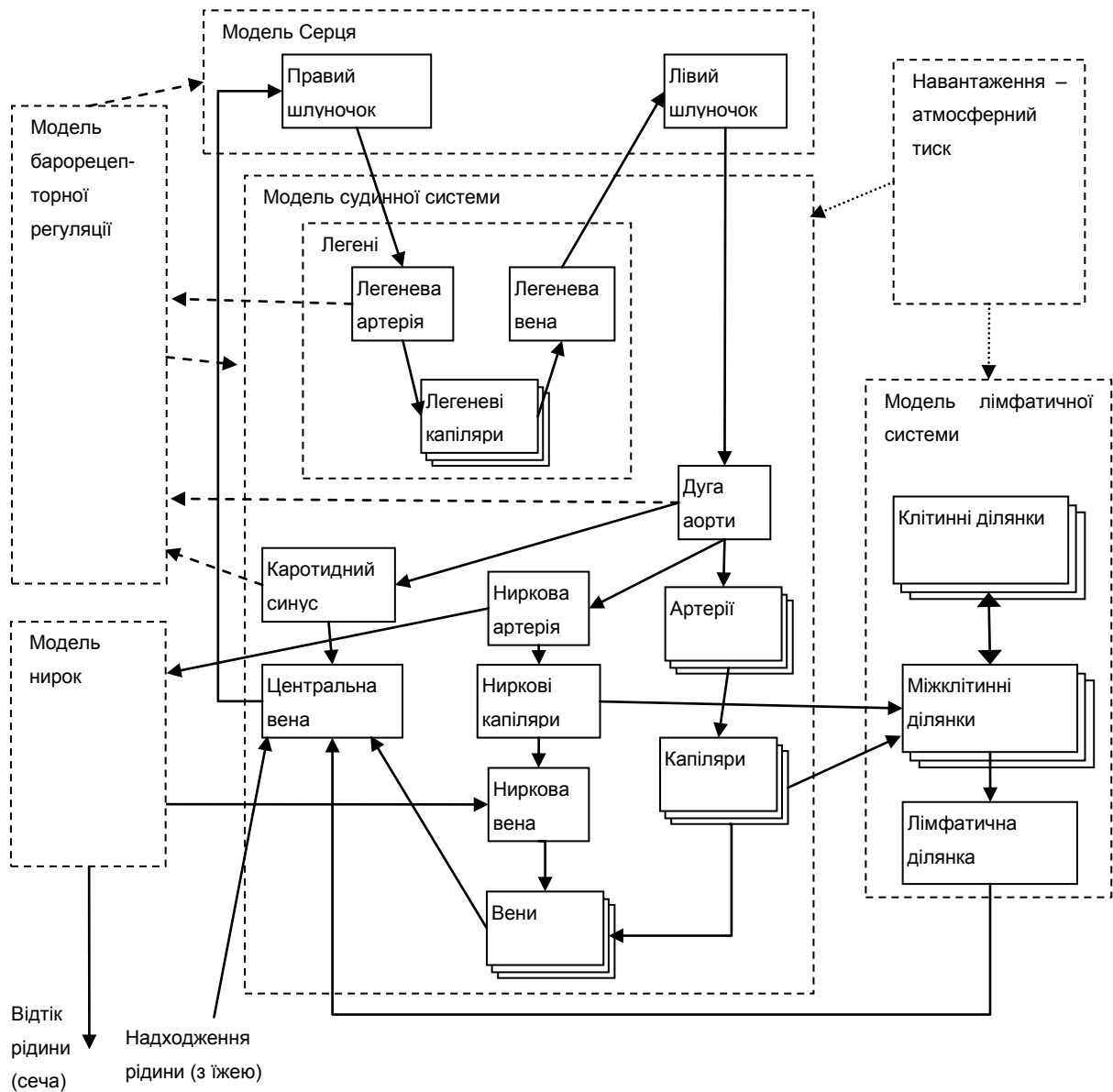


Рис. 3.3. Архітектура моделі організму людини

3.2.4. Опис судинної мережі. Формули (2.1) – (2.7) не прив'язані до конкретної конфігурації розбиття організму на ділянки. Це дозволило створити один програмний опис моделі, який у якості вхідного параметру отримує конфігурацію мережі (масив множин Ω_i та Ψ_i). Таким чином для створення нового рівня деталізації моделі необхідно лише задати іншу множину ділянок та конфігурацію їх поєднання. Крім того, розроблені механізми автоматизованого налаштування спрощених моделей (з меншою кількістю ділянок) за більш складними моделями. Судинна мережа описується як набір правил виду «ділянка i передує ділянкам з множини Ψ_i ».

При цьому приймається напрямок руху крові, якому відповідають додатні значення потоку. Однак це не обмежує модель, потік крові можливий і у зворотному від прийнятого напрямку у відповідності до формули (2.3), а знак потоку вказує напрямок.

Для математичного опису ділянок формула (2.4) модифікована:

$$R_{ij} = \left(\frac{V_i^0}{V_i} \right)^2 \cdot R_i^{Out} \cdot R_j^{In}, \quad (3.1)$$

де R_i^{Out} та R_j^{In} – константи, що дозволяють задати розподіл опору між ділянками у розгалуженнях та злиттях. Константи підбираються таким чином, щоб забезпечити адекватний розподіл потоків по гілкам мережі. Дана модифікація формули дозволяє описати різне співвідношення опору між ділянками (і, відповідно, потоки) за допомогою 2 параметрів кожної ділянки, що дозволяє змінювати гемодинамічні властивості ділянок єдиним способом для всіх ділянок мережі.

Таким чином може бути описана лише система, в якій можливі розгалуження (рис. 3.4-а) і злиття (рис 3.4-б). Варіант перехресного поєднання (рис. 3.4-в) хоча і може бути представлений у запропонованому опису конфігурації, однак не дає можливості описати бажаний опір між ділянками.

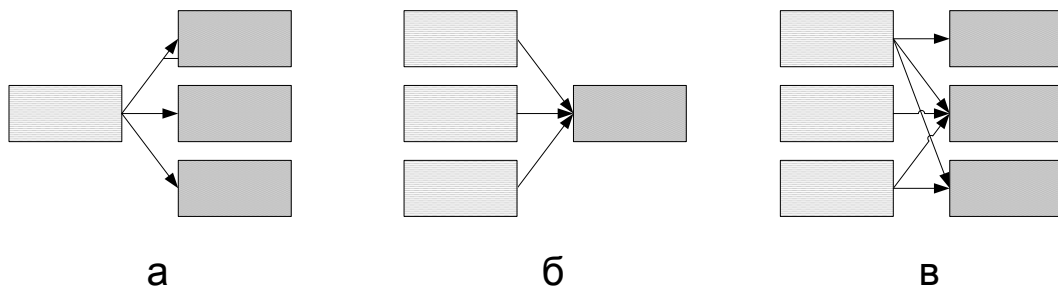


Рис. 3.4. Варіанти поєднання ділянок (а – розгалуження, б – злиття, в – перехресне поєднання)

Необхідність опису перехресних поєднань вирішується введенням додаткових ділянок. Так, для опису кровотоку в ногах введена система шунтів. На рис 3.5 показано бажану конфігурацію частини мережі (а) та версію, яка була створена для забезпечення вимог запропонованого опису (б). Зазначимо, що таке представлення судинної мережі наявне в версіях моделі з 56 та 156 ділянок, в яких замість шунтів спочатку використовувались капілярні ділянки.

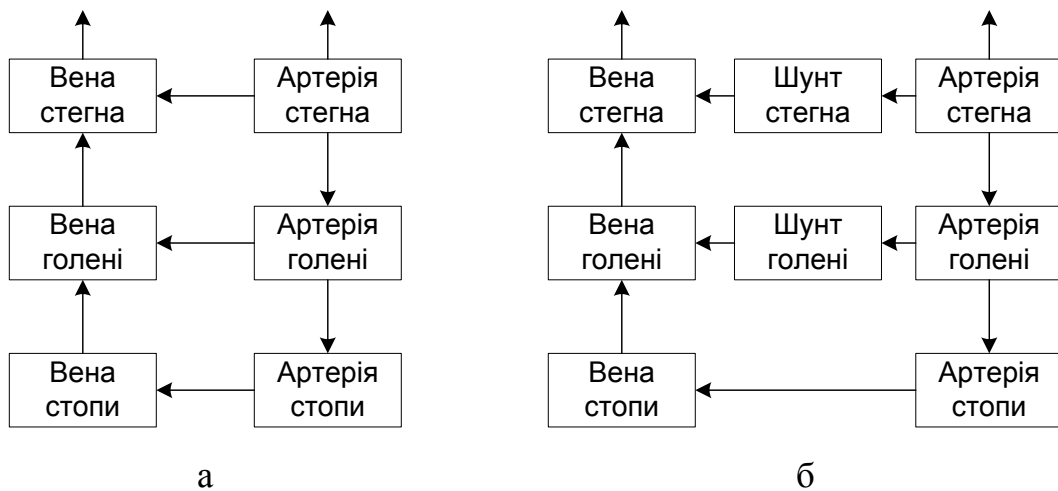


Рис. 3.5. Перетворення мережі для уникнення перехресних поєднань

Перевагою такого опису судинної мережі є можливість автоматизованого аналізу конфігурації. Створено автоматизований інструмент налаштування, що дозволяє задати значення об'єму і тиску в ділянках а також потоки між ними. Автоматично розраховується значення опору (базового вихідного і коефіцієнту вхідного), базові значення ненапруженого опору, жорсткості, PV-залежності, тощо. Залишається лише відкоригувати дані налаштування для відображення характерних особливостей ділянок різних частин тіла (таких, як різна податливість для ділянок нижньої та верхньої частин тіла).

Також створено алгоритм аналітичного розрахунку значення загального периферичного опору (ЗПО), що є одним із часто вживаних

інтегральних показників. При вимірюванні на живому організмі (як і в моделі) ЗПО визначається як:

$$\text{ЗПО} = \frac{P_A - P_{CV}}{F}, \quad (3.2)$$

де P_A – тиск у аорті, P_{CV} – тиск у центральній вені, F – потік крові. Як правило, для обчислень береться середнє значення серцевого потоку. Нерівномірність потоку в різних частинах судинної мережі призводить до того, що не може бути точно виміряне моментальне значення ЗПО. Для математичної моделі ЗПО може бути розрахований не тільки за описаним вище підходом (з аналогічними обмеженнями), але і аналітично за законами Ома. Це дає можливість оцінити миттєву реакцію системи на впливи.

Для розрахунку ЗПО проводиться аналітичне виведення формули для розрахунку сумарного опору для великого кола кровообігу. Виведення формули будується за кроками:

1. Поєднуються послідовні ділянки в одну.
2. Поєднуються паралельні ділянки в одну.

На кожному кроці проводиться перерахунок опору за законами Ома. Дані кроки повторюються до тих пір, поки не буде отримано 1 ділянку з сумарним значенням опору (що дорівнює ЗПО).

Такий аналіз є непротим і займає певний обчислювальний час, тому для оптимізації спочатку будується аналітичне представлення ЗПО у формі зворотної польської нотації. Таке представлення обране тому, що воно забезпечує легку побудову формули за законами Ома і швидкий алгоритм розрахунку значення за значеннями опорів у кожний момент часу.

Регуляторні механізми, що впливають на тонус судин, інтегровані у модель судинної мережі для оптимізації обчислювального процесу, хоча логічно відносяться до моделі барорецепції. При цьому на вхід моделі судинної системи подаються значення концентрації гормонів, за якими у

відповідності до формул (2.46) та (2.47) розраховуються значення ненапруженого об'єму і жорсткості кожної ділянки. Це дозволяє описати модель барорецепції інваріантно до конфігурації судинної системи і при цьому задати розподіл чутливості судин до барорецепторної регуляції.

3.2.5. Моделювання насосної функції серця на різних проміжках часу. Як було показано в підрозділі 2.3 при моделюванні насосної функції серця можливо 2 підходи – опис пульсуючого та статичного серця. Перший варіант дозволяє розрахувати значення показників в межах кожного кардіоциклу, і відповідно, вимагає малого кроку обчислень (не більше 0.01 с для частоти серцевих скорочень 60 уд./хв.). Для експериментів великої тривалості недоцільно використовувати таку модель тому що сильно зростає час обчислень. Модель статичного серця дозволяє вирішити проблему часу обчислень, але дає лише середнє значення потоку. До того-ж, немає обґрунтованих значень параметрів моделі статичного серця, а відомі для певних умов значення можуть виявитись невірними при інших режимах дослідження.

Запропонована технологія дозволяє поєднати обидві моделі. Для цього їм необхідно було описати з однаковим набором входів та виходів. Входами для обох моделей є тиск у центральній вені, легеневій вені, дузі аорти, легеневій артерії (останні 2 ігноруються для моделі статичного серця), частота серцевих скорочень, ізотропний стан правого і лівого шлуночків. Виходами є вхідний і вихідний потік для правого і лівого шлуночків (разом з передсердями), для моделі статичного серця вхідний потік дорівнює вихідному.

Створено додатковий модуль-перемикач, який приєднується до комплексу замість модуля серця і запускає обчислення на модулях пульсуючого та не пульсуючого серця відповідно до певного правила. Наприклад, розрахунок іде в основному за моделлю непульсуючого серця і раз на 1000с перемикається на пульсуюче серце на 20 с. Таким чином:

1. Розраховуються пульсуючі значення тиску в певних точках при довгому експерименті.
2. Визначаються параметри моделі неппульсуючого серця за результатами моделювання на пульсуючому.

3.2.6. Організація потоків обчислень. Сучасні технічні засоби стають все більш потужними і відкривають нові обчислювальні можливості. Тактова частота одного процесора наближається до теоретичного максимуму для напівпровідникової технології. Тому основним шляхом збільшення потужності обчислювальних комплексів на сьогодні є збільшення кількості процесорів та ядер всередині одного процесору. Для сучасних персональних ЕОМ доступні 2, 3 та 4-ядерні процесори, не кажучи вже про супер-ЕОМ з великою кількістю багатоядерних процесорів. Єдиним засобом підвищення можливостей обчислювальних комплексів на сьогодні є підтримка паралельних обчислень.

Запропоноване розділення комплексу на програмні модулі дозволяє виконувати модулі в різних програмних потоках або навіть процесах. Це дає перевагу в швидкості при проведенні обчислень на багатопроцесорній ЕОМ, в тому числі на багатоядерних персональних комп'ютерах.

При застосуванні багатоядерного ПК розпаралелювання обчислень не викликає технічних проблем. Кожен модуль обчислюється в окремому потоці, а тому для забезпечення паралельності обчислень достатньо розбити математичну модель на логічні блоки (з бажано найменшою кількістю зв'язків між блоками) та оформити кожен блок у вигляді бібліотеки класів (dll). Операційна система Windows сама розподіляє потоки між ядрами процесора.

3.3. Оптимізація розрахунків математичної моделі

Очевидним рішенням при проведенні моделювання є збереження всіх результатів обчислення в оперативній пам'яті – як для забезпечення самих

досліджень так і для можливості аналізу результатів після експерименту. Однак модель судинної системи містить 20 ділянок, для кожної з яких розглядається 10 основних і 5 допоміжних змінних. Разом з загальносистемними змінними та змінними інших моделей кількість змінних системи в даній конфігурації сягає 400. Для досягнення прийнятних результатів, інтегрування необхідно проводити з кроком не більше 0.005 (для деяких моделей серця необхідно 0.001), тому для розрахунку 1000 секунд необхідно приблизно 700МБ (дане теоретичне значення було перевірено експериментально). Таким чином, експеримент тривалістю 2 години вже потребує оперативної пам'яті більше 4ГБ, що є загальноприйнятим на сьогодні об'ємом ОЗУ персональних ЕОМ. При цьому моделювання атмосферних ефектів вимагає на порядок довших експериментів (десятки годин). Також треба зазначити що час розрахунку експерименту в 1000с за таких умов складає більше 3 хвилин (180 – 210 секунд на ПК з процесором Intel Core2Duo 2.0 GGz). Таким чином експеримент у 20 годин теоретично потребує 220 хвилин (3.5 години) і 36 ГБ ОЗУ, а тому очевидна необхідність оптимізації як часу обчислень так і вимог до оперативної пам'яті.

Першим удосконаленням запропоновано введення різного кроку інтегрування диференційних рівнянь для різних моделей. Найменшого кроку вимагають моделі пульсуючого серця і судинної системи, для інших моделей прийнятним є крок 0.5с. Враховуючи, що кількість змінних у всіх моделях окрім моделі СС не перевищує 100, для експерименту тривалістю 20 годин вони вимагають не більше 100МБ. Тому подальші оптимізації стосувались лише моделі судинної системи.

Для відображення не завжди необхідно зберігати всі дані. Для поставлених завдань не має сенсу зберігати більше ніж 1 точку на секунду. Було реалізовано алгоритм, який зберігає в пам'яті 1 точку на n кроків. Для цього розраховується послідовно n кроків (з базової точки k до $k+n$), після чого дані з кроку $k+n$ копіюються до $k+1$, і далі обчислення продовжуються з базової точки $k+1$. Такий підхід дозволив знизити вимоги до оперативної

пам'яті до 7 МБ на 1000с експерименту. Для тестового експерименту 20 годин вимоги ОЗУ складають 500 МБ (практично разом з програмою – 520-530МБ) , а час обчислень складає 150с.

Методом пришвидшення обчислень, що активно застосовується в обчислювальній техніці на сьогодні, є розрахунок зі змінним кроком. Експериментально було визначено, що найбільш швидко змінюються значення об'єму у ділянках дуги аорти та легеневої вені. Ці ділянки було обрано як індикатори прийнятності кроку. При цьому застосовуються обчислення за запропонованою вище схемою – циклами по $n \cdot p$ кроків з кроком h/p , початкове значення $p=1$. На кожному кроці розраховується відносна зміна об'ємів у цих ділянках: $\Delta V = \frac{V_i - V_{i-1}}{V_0}$. У випадку, коли це значення перевищує верхній поріг ($\Delta V > V_{tu}$), значення p збільшується наново і цикл обчислень перераховується заново. Якщо значення нижче нижнього порогу ($\Delta V < V_{tu}$) то значення p зменшується вдвічі для наступного циклу. Враховуючи достатні вимоги до ОЗУ за попередніми оптимізаціями, такий метод застосовується лише для зменшення часу обчислень і дозволив зменшити його вдвічі.

Для вирішення проблеми недостатньої кількості операційної пам'яті в сучасних операційних системах використовується принцип вивантаження сторінок на жорсткий диск. В даному випадку операційна система не може автоматично виконати таке вивантаження, так як в кожен момент часу використовуються дані з усіх масивів. Тому було розроблено спеціальний алгоритм, що зберігає в пам'яті лише останній «фрейм» даних, а всі попередні записуються на жорсткий диск. При необхідності, коли у моделі запитують дані за попередні фрейми, вони читаються з жорсткого диску (але це відбувається лише при відображенні графіків, так як для обчислень настільки «старі» дані не потрібні). Застосування запропонованої технології оформлення моделей у окремі програмні модулі дозволило зробити такий процес «непомітним» ззовні модуля, тобто для інших модулів СПМК нічого не змінюється.

Таким чином, витрати пам'яті на найбільшу модель комплексу (модель судинної системи) були обмежені на заданому рівні (12МБ) незалежно від загальної експозиції експерименту, а на жорсткий диск записуються дані по 5МБ на кожні 1000с експерименту. Використовується мінімальне стиснення даних (можна досягнути кращих результатів при архівації, але така задача не ставилась). Тепер вимоги до ОЗУ визначаються іншими модулями. При дослідженнях на ПК з 2 ГБ ОЗУ вдалося розрахувати експеримент довжиною 10 діб, при цьому програма займала 1.3 ГБ ОЗУ. Це практичний максимум при використанні ОС Windows Vista при наявності мінімальної кількості інших запущених програм. При цьому на жорсткому диску було використано 4.35 ГБ. Це доводить, що можна значно розширити можливості комплексу при застосуванні такого підходу в інших модулях. Однак варто зазначити, що час розрахунку експерименту в 10 діб складає близько 1 години, так як запис даних на жорсткий диск вимагає значних витрат часу. І хоча для настільки тривалих експериментів вже не так важливо зберігати всі точки, а це дозволить зменшити час збереження даних на диск, в таких випадках логічно використовувати більш потужні обчислювальні машини (такі як супер-ЕОМ). Описані оптимізації дозволили зробити можливими та швидкими експерименти, що відповідають задачам дослідження.

3.3.1. Обґрунтування оптимального кроку обчислень.

Експериментальним шляхом встановлено, що найбільш чутливою до значень кроку є модель судинної системи. При великому значенні кроку обчислень спостерігаються «зубчасті» коливання зі збільшенням амплітуди. Вони викликані циклічним розрахунком об'єм-тиск-потік-об'єм, що являє собою систему зі зворотнім зв'язком. Велике значення кроку призводить до того, що зворотній зв'язок має більше значення ніж початкове зрушення.

Розглянемо одну ділянку судинної мережі. Для спрощення обчислень припустимо що:

1. Тиск в наступній ділянці P_{next} незмінний.

2. Потік з попередньої ділянки F_{In} постійний.
3. Розрахунок ведеться за методом Ейлера.

В такому випадку основні параметри гемодинаміки для даної ділянки описуються наступними формулами:

$$P = k \cdot (V - U),$$

$$F = \frac{P - P_{next}}{R},$$

$$\frac{dV}{dt} = F_{In} - F.$$

Для всієї моделі необхідно обрати крок, мінімальний з обчислених для кожної ділянки. Тому будемо вважати, що для «найгіршої» ділянки сусідні ділянки мають нижчу (в найгіршому випадку таку саму) чутливість до кроку. Припущення 1 і 2 призводять до завищеної оцінки максимально допустимого кроку, але для найчутливішої ділянки не більше ніж в 2 рази кожне.

Для кожного кроку застосовуються формули:

$$P_{k+1} = k \cdot (V_k - U),$$

$$F_{k+1} = \frac{P_{k+1} - P_{next}}{R},$$

$$V_{k+1} = V_k + (F_{In} - F_{k+1}) \cdot h,$$

де h – крок обчислень.

Нехай система знаходилась в рівновазі $V_k = V_{k-1} = V_S$ і маємо певне зрушення об'єму ΔV відносно V_S : $V_k = V_S + \Delta V$.

На наступному кроці маємо:

$$P_{k+1} = k \cdot (V_k - U) = k \cdot (V_k + \Delta V - U) = k \cdot (V_k - U) + k \cdot \Delta V = P_k + k \cdot \Delta V,$$

$$F_{k+1} = \frac{P_{k+1} - P_{next}}{R} = \frac{P_k + k \cdot \Delta V - P_{next}}{R} = \frac{P_k - P_{next}}{R} + \frac{k \cdot \Delta V}{R} = F_k + \frac{k \cdot \Delta V}{R},$$

$$\begin{aligned} V_{k+1} &= V_k + (F_{In} - F_{k+1}) \cdot h = V_k + \left(F_{In} - F_k - \frac{k \cdot \Delta V}{R} \right) \cdot h = \\ &= V_k + (F_{In} - F_k) \cdot h - \frac{k \cdot \Delta V}{R} \cdot h = V_k - \frac{k \cdot \Delta V}{R} \cdot h. \end{aligned}$$

Отже, зміна об'єму за 1 крок становить $\frac{k \cdot \Delta V}{R} \cdot h$ і протилежна за напрямком до ΔV . Можна сказати, що відхилення від точки рівноваги $V_{k+1} - V_S = a \Delta V$, $a < 1$. Застосовуючи дані формули для наступних кроків, при $a < -1$ послідовність розрахованих значень об'єму розбіжна (такі значення кроку не можна використовувати. При $-1 < a < 0$ отримаємо зубчасту криву з амплітудою, що зменшується. З умови $a = -1$ маємо граничну оцінку для кроку:

$$\frac{k \cdot \Delta V}{R} \cdot h \leq 2 \Delta V,$$

$$h \leq \frac{2R}{k}.$$

При умові $a \geq 0$ послідовність розрахованих значень об'єму буде наближатись до стаціонарної точки не перетинаючи її, тобто отримаємо гладкий розв'язок. За даної умови:

$$\frac{k \cdot \Delta V}{R} \cdot h \leq \Delta V,$$

$$h \leq \frac{R}{k}.$$

Таким чином маємо 2 граничні оцінки:

$$h \leq h_1 = \frac{2R}{k}, \quad (3.3)$$

$$h \leq h_1 = \frac{R}{k}. \quad (3.4)$$

Оцінка (3.4) дає кращий розв'язок системи і, з урахуванням викладених припущень, саме вона може бути використана як базова для визначення кроку обчислень всієї моделі.

Для описаних в дисертації моделей залежність тиску від об'єму є нелінійною, тому при моделюванні впливу навантажень на організм людини об'єм може доходити до значень, в яких коефіцієнт залежності тиск-об'єм перевищує базовий. При наших навантаженнях граничним значенням коефіцієнту можна вважати $2k$. Тому остаточний вигляд оцінки прийнятності кроку виглядає як:

$$h \leq \frac{R}{2k}. \quad (3.5)$$

Була створена підпрограма, що визначає значення кроку за формулою (3.5) для всіх ділянок судинної мережі. Визначено, що найбільш чутливим є поєднання аорти і системної артерії (опір $R=0.15625$, коефіцієнт PV-залежності $k=1.333333$), Отже, можна обирати таке значення кроку: $h \leq 0.05859$. В обчислювальному експерименті показано, що обчислення з кроком 0.05 забезпечують гладкі результати для невеликих навантажень (зміни атмосферного тиску у межах ± 40 мм.рт.ст.) і прийнятні з незначним шумом результати для експерименту з великим навантаженням (-270 мм.рт.ст.). Для розрахунку інших моделей прийнятним є значення кроку на порядок більше.

Таким чином, виведено формулу для оцінки прийняттого значення кроку в залежності від конфігурації моделі судинної системи, що дає змогу автоматично підібрати значення кроку обчислень.

3.4. Обґрунтування вибору методів для чисельного розв'язання рівнянь математичних моделей

На сьогодні існує багато алгоритмів чисельного розв'язання систем диференціальних рівнянь. В нашому випадку всі диференціальні рівняння системи є рівняннями першого порядку і можуть бути представлені у вигляді:

$$\frac{df_i(t)}{dt} = y(t, f_1(t), \dots, f_n(t)), \quad (3.6)$$

де $f_1(t), \dots, f_n(t)$ – змінні моделі.

В загальному випадку використання методів вище першого порядку не є можливим, тому що вхідні впливи задаються функціями довільної форми, а отже можуть бути не тільки не диференційованими до необхідного порядку але навіть не неперервними. Прийнятними є методи першого порядку, з яких використовувались методи Ейлера, трапецій, Адамса.

Досліджувалось значення максимального кроку обчислень, при якому результати залишаються збіжними для навантаження у вигляді зменшення атмосферного тиску на 270 мм.рт.ст. Результати тестів показали, що максимальний крок є практично однаковим для всіх методів, а обчислені дані відрізняються на значення, що на декілька порядків нижче точності вимірювання фізіологічних даних. Тому можна ефективно використати метод Ейлера.

Було проведено тести з використанням методу вищого порядку. Для запропонованої моделі використання методів порядку вище першого проблематичне, тому що всі рівняння моделі треба переписати у явному вигляді формули (3.6), придатному для обчислень у проміжних точках.

Використання розбиття моделі на підмоделі значно ускладнює таке представлення. Це можливо, але потребує значної роботи. Тому була розроблена спрощена версія моделі (див. рис. 3.6.).

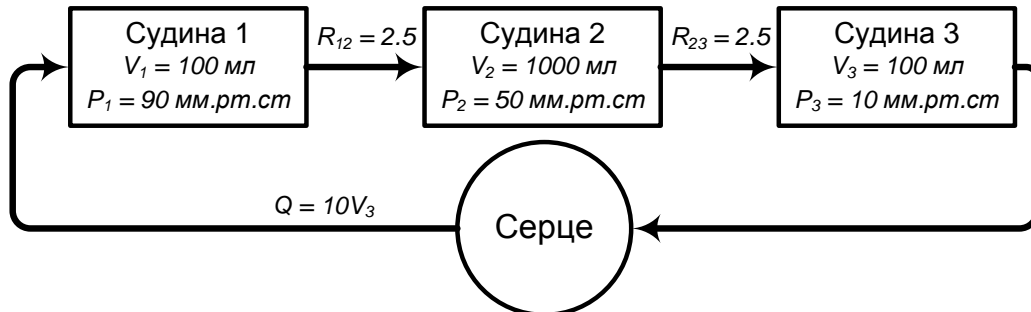


Рис. 3.6. Модель для дослідження можливостей застосування методів чисельного інтегрування

Спрощена версія описує судинну мережу з 3 ділянок об'ємом 100, 1000, 100 мл. з тиском 90, 50, 10 мм.рт.ст. за формулами (2.1) – (2.4) і однокамерне серце, описане за формулою (2.19). Модель налаштована на потік 90 мл/с. Була використана лінійна залежність тиску від об'єму. Така модель відповідає вимогам методів вищих порядків.

Як базове навантаження використовувався початковий зсув об'ємів від заданої рівноваги (Початкові об'єми: перша ділянка – 200мл, друга – 900мл). Було проведено ряд розрахунків методами Рунге-Кутта, Адамса, Ейлера. Результати обчислень наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Відносна похибка обчислень методів (у процентах від обчисленого методом Рунге-Кутта з кроком 0.0001с)

Крок, с	Метод Рунге-Кутта	Метод Ейлера	Метод Трапецій	Метод Адамса
0.0001	0	0.00044543	0.00089087	0.00000004499
0.001	0.01665342	0.01463988	0.01373033	0.01665342
0.01	0.18316295	0.16279903	0.15221642	0.18316293
0.05	0.92310616	0.82600826	0.77749484	0.92309165
0.1	1.84748316	1.66597774	1.58248439	-
0.2	3.69201340	3.38358529	3.27888629	-
0.3	7.34150146	7.00089564	6.86166098	-
0.4	10.92497672	10.63726857	10.67588345	-
0.5	9.22418599	-	-	-
0.6	-	-	-	-

В таблиці наведено значення найбільшого відносного відхилення результатів обчислень від еталонних. За еталонне значення прийняті значення, розраховані за методом Рунге-Кутта 4 порядку з кроком 0.0001с. Прочерками позначено ситуації, в яких метод при такому значенні кроку не дає збіжного розв'язку.

Порівняння точності розрахунків показало, що для моделі такого типу всі методи мають приблизно однакову похибку обчислень при однакових значеннях кроку, а тому використання методів, складніших ніж метод Ейлера, не буде ефективним. Саме метод Ейлера застосовано у розробленому комплексі.

3.5. Інтеграція зі сторонніми комплексами

Однією з переваг запропонованого підходу є забезпечення інтеграції результатів досліджень різних колективів. Однак не можна розраховувати, що інші вчені будуть готові представити свої моделі за запропонованими мною вимогами, тому корисно забезпечити можливість створення моделей за вимогами інших комплексів.

Принцип інтеграції з іншими комплексами полягає в тому, що модель будується, налаштовується та досліджується за допомогою розробленого в даній роботі комплексу. Після цього спеціально розроблена підпрограма генерує опис моделі мовою стороннього комплексу. Отриманий опис моделі можна поєднувати з іншими сторонніми моделями за їх вимогами та проводити обчислення. Результати обчислень можна повертати для аналізу до нашого комплексу. Схему інтеграції представлено на рис. 3.7.

Перевагою такого підходу є можливість використання єдиних засобів налаштувань моделі та єдиного набору констант для всіх варіантів сторонніх комплексів. Однак, мій підхід не передбачає жорсткого формалізованого представлення математичної моделі, тому в підпрограму конвертації необхідно вбудовувати побудовану вручну систему рівнянь за вимогами

інших комплексів, і її необхідно постійно підтримувати у актуальному стані. Це є певним, але не принциповим недоліком даного підходу до інтеграції.

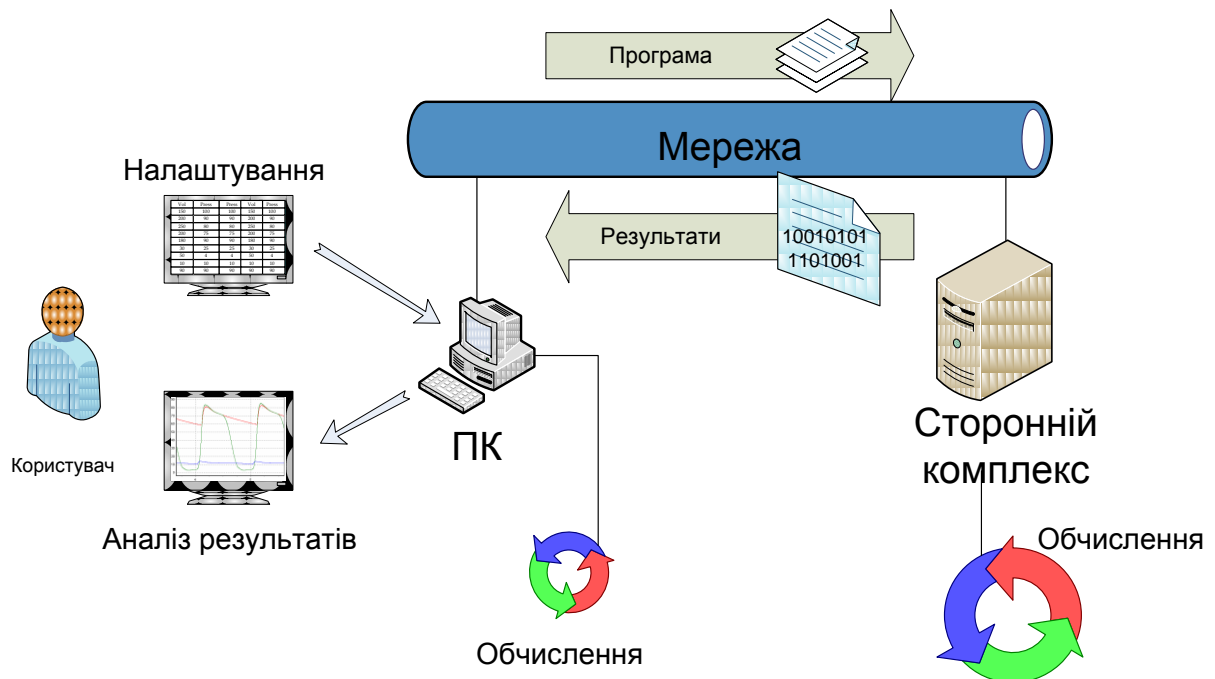


Рис. 3.7. Модель взаємодії СПМК і сторонніх комплексів

3.5.1. Інтеграція з JSim. Одним з найвідоміших та найбільших за кількістю розроблених моделей фізіологічних систем є основний комплекс проекту Physiome – JSim [110]. Його було обрано як для цілей дослідження можливості інтеграції, так і для публікації наших результатів.

Комплекс JSim встановлює ряд жорстких формалізованих вимог, але в той же час такі вимоги ускладнюють опис математичних моделей. Модель описується за допомогою спеціальної мови програмування, що містить конструкції для запису алгебраїчних та диференціальних рівнянь, однак не має засобів опису масивів, циклів, умовних переходів тощо. Створення математичної моделі вручну в комплексі JSim є недоречним по-перше через складність опису моделі такого розміру в формальній мові а по-друге через складність синхронізації моделі у JSim з моделлю у моєму комплексі. В такому випадку роль комплексу JSim зводиться до «публікації» моделі та інтеграції її з іншими моделями.

Для інтеграції у комплекс JSim можливі 2 підходи:

- Створення плагіну, який буде виконувати роль адаптеру між JSim та моделями нашого СПМК.
- Автоматична генерація коду у форматі JSim за налаштованими у нашому комплексі моделями.

Враховуючи обмеження комплексу JSim створення плагіну є непростим завданням. Оскільки така інтеграція не є первинною задачею дослідження, було обрано другий підхід.

Для отримання в форматі JSim організована автоматична генерація коду за налаштованими у нашому комплексі моделями. Таким чином, для побудови і налаштування математичної моделі використовуються зручні засоби, які найкращим чином підходять саме для даної моделі. В цьому випадку до коду для JSim вже не висувається вимога зручності та читабельності: він може бути складним для розуміння, однак є простим для виконання і генерації.

Як вже було зазначено, комплекс JSim має ряд недоліків, в тому числі відсутність масивів і циклів, що значно ускладнює створення моделі з 23-156 однотипними ділянками (і відповідними рівняннями) судинної системи. Очевидно, що саме судина система є найпроблемнішою в даному разі, бо інші підмоделі мають значно менше рівнянь.

Було розроблено підпрограму автоматизованої генерації опису моделі. Вона за шаблоном (що включає базовий набір рівнянь для однієї ділянки) генерує набір рівнянь і констант. Масиви замінюються набором змінних з індексами.

Інтерфейс JSim не забезпечує можливості зручного налаштування моделі, всі параметри подаються в неструктурованому вигляді (підряд). Тому можливість використання СПМК для налаштування є дуже корисною. Результати моделювання можна переглядати та аналізувати в самому комплексі JSim (рис. 3.8). На рисунку наведено результати моделювання ортостатичної проби.

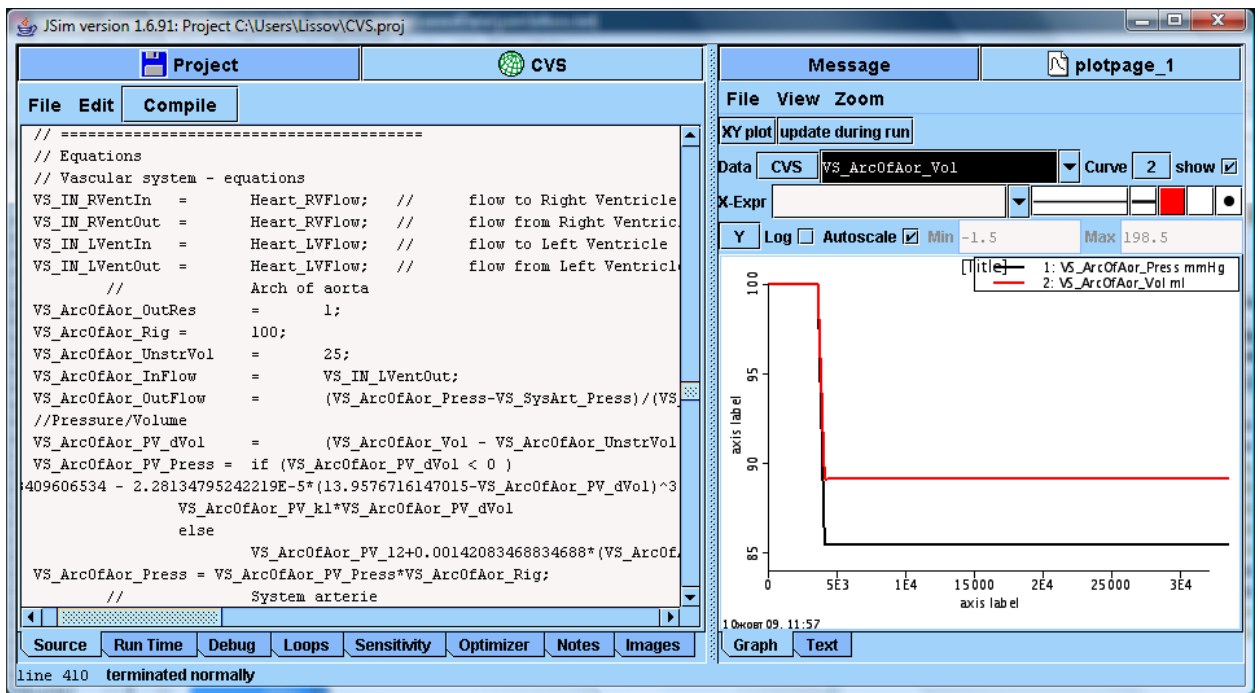


Рис. 3.8. Проведення досліджень на комплексі JSim

Комплекс JSim має засоби для аналізу результатів та потужні методи чисельного диференціювання системи рівнянь зі змінним кроком за сучасними методами. Швидкість обчислень знаходиться приблизно на тому ж рівні, що і у запропонованому основному спеціалізованому програмно-моделюючому комплексі (СПМК): час моделювання за допомогою СПМК та JSim відрізняється не більше ніж на 5% за однакових умов експерименту. Але з іншого боку JSim не надає можливості проведення оптимізації обчислень та має обмежені засоби налаштування та аналізу результатів (такі удосконалення, очевидно, можуть бути проведені лише програмно при наявності відомостей про конкретну модель). Тому для даної моделі JSim можна використовувати лише для публікації результатів та взаємодії з проектом Physiome.

3.5.2. Обчислення на супер-ЕОМ. Багатопроцесорні ЕОМ дозволяють досягати значних обчислювальних потужностей, що відкриває можливості проведення тривалих експериментів з більш складними моделями. Так, на ПК (Intel Core2Duo 2.0GHz) для основної версії моделі (20 ділянок, непультуюче серце) в експериментах з навантаженням (зміни атмосферного

тиску порядку 40 мм.рт.ст. максимально досяжна швидкість обчислень складає 120вс/с (вс – Віртуальна Секунда, секунда у моделі), а при навантаженнях порядку 250 мм.рт.ст. або з комбінацією інших навантажень падає до 40-60 вс/с. Використання максимально складної версії моделі (156 ділянок, пульсуюче серце) зменшує швидкість до 3-10 вс/с. Такі показники роблять проблематичними (і незручними для дослідника) проведення експериментів тривалістю в десятки годин, дні. Але зміни атмосферного тиску проходять приблизно в таких масштабах часу. Пришвидшення експерименту можливе при розпаралелюванні процесу обчислень і використанні супер-ЕОМ.

Хоча обчислення на супер-ЕОМ формально не є “інтеграцією з існуючим програмно-моделюючим комплексом”, схема забезпечення обчислень принципово не відрізняється. ПК також використовується для налаштування моделі. При цьому проводиться серія тестових обчислень локально.

Обчислення проводились на кластері СКІТ-1 Інституту кібернетики НАН України [111]. У нашому розпорядженні були до 10 процесорів Intel Xeon 2.67GHz у 5 вузлах по 2 процесори. Для організації обчислень використовувалась платформа MPI (Message Passing Interface). На кожен вузол кластера передається копія програми, і в залежності від номеру вузла виконується та чи інша його частина (вузол виконує роль певної моделі). Передача даних виконується синхронними методами MPI_Send та MPI_Receive. Блок-схема алгоритму обчислень наведена на рис. В.2.

Для зв'язку з кластером використовувалась мережа Інтернет. Допустимий час роботи однієї сесії обчислень складав 2 хвилини. При такій архітектурі особливого значення набуває організація передачі даних від кластеру до ПК, тому що вона здійснюється порівняно повільним каналом зв'язку і немає можливості передати всі розраховані значення. Тому перед експериментом користувачу пропонується обрати набір змінних, значення яких він хоче отримати, і на ПК передаються тільки вони.

Аналогічно до поділу моделей для основної версії СПМК, для обчислень на кластері модель була розбита на підмоделі як показано на рис. 3.9.

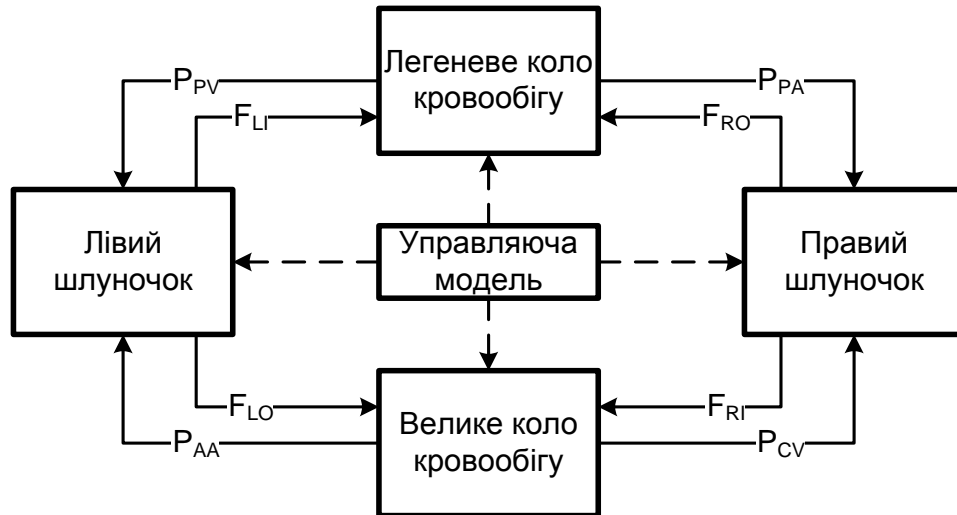


Рис. 3.9. Структура моделі для обчислень на супер-ЕОМ

Кожна модель може працювати окремому потоці, а моделі шлуночків серця можуть обчислюватись на одному вузлі одночасно, враховуючи їх низьку складність порівняно з моделлю кровообігу. Таким чином, програма може використовувати 4 або 5 процесорів (визначається в залежності від кількості доступних вузлів).

Для порівняльного аналізу на однопроцесорній ЕОМ та на суперкомп'ютері розраховувалась модель з однаковими настройками. В якості однопроцесорної ЕОМ використано Intel Pentium 4 3.0GHz, 1 GB ОЗУ.

Результати обчислень на кластері повністю співпали з результатами, отриманими на персональній ЕОМ, що доводить правильність побудови моделі для кластеру. При цьому, швидкість обчислень була значно вищою. Час обчислень для однакової конфігурації моделей з різною експозицією та кроком 0.001с наведено в табл. 3.2. Значення «чистий розрахунок» включає час лише обчислень і не враховує витрати на ініціалізацію обчислень та збереження результатів. Видно, що такі інфраструктурні витрати займають не більше 3-4с.

Таблиця 3.2.

Час моделювання на ПК і супер-ЕОМ у секундах

Експозиція, с	ПК, с	СКІТ-1, с (повний час)	СКІТ-1, с (чистий розрахунок)
10	4	4	1.2
20	11	6	2.1
40	34	11	8
50	42	13	9.3
100	-	21	17.7
500	-	92	87.1

Враховуючи, що для досліджень на кластері були поставлені обмеження у 2 хвилини, отримати принципово нові результати було неможливо, втім така задача і не ставилась. Головна задача в даному випадку полягала в тому, щоб показати можливість розширити використання СПМК шляхом підвищення швидкості обчислень при одночасному підвищенні допустимої складності математичних моделей.

3.6. Висновки по розділу

Однією з ключових проблем при створенні моделюючого комплексу є вибір програмних засобів для його створення. Огляд існуючих моделювальних комплексів показав, що жоден з них не може бути ефективно застосований для створення моделі такого типу. Тому було прийняте рішення створити новий програмний комплекс, що буде найкраще відповідати вимогам створених математичних моделей.

Було запропоновано підхід, згідно якого математична модель організму розбивається на набір відносно самостійних підмоделей, кожна з яких оформлюється у вигляді окремої програмної бібліотеки (dll). Визначено єдиний програмний інтерфейс, який забезпечує формальні вимоги та засоби для поєднання таких окремих модулів у єдиній комплекс.

Перевагою використання запропонованого підходу є те, що з одного боку визначаються жорсткі формальні вимоги для поєднання моделей окремих підсистем. Так, визначено формат входів та виходів моделей, тому

зборка комплексу полягає у поєднанні входів та виходів моделей між собою. Реалізована технологія надає зручні засоби для такої зборки. З іншого боку, не накладається жодних обмежень на внутрішню реалізацію модуля, таким чином модуль може використовувати довільні засоби та формати представлення даних, способи оптимізації, допоміжні підпрограми. Розробник модуля може використовувати найкращу за його вибором мову програмування. Існує можливість створення елементів інтерфейсу користувача (екранних форм, таблиць, графіків, мастерів налаштувань), що відповідають специфіці кожної конкретної моделі.

Було показано, що використання запропонованого підходу надає можливості для оптимізації швидкості обчислень та збільшення часу експерименту. Проведені оптимізації дали можливість проводити експерименти експозицією у декілька діб, що відповідає поставленим перед комплексом завданням моделювати ефекти, характерні для повільних природних змін атмосферного тиску.

Проведене дослідження методів чисельного розв'язку диференціальних рівнянь показало, що найбільш адекватним методом для даної системи є метод Ейлера, тому його було застосовано в розробленому комплексі.

Для інтеграції зі сторонніми комплексами використано підхід генерації коду в мові стороннього комплексу. Таким чином дослідник має можливість налаштувати модель використовуючи всі засоби нашого комплексу і швидко отримати програму, що може використовуватись на сторонньому комплексі. Так організовано генерацію моделі для комплексу JSim та обчислення на кластері «СКІТ-1» Інституту кібернетики НАН України. Модель у комплексі JSim використовується для «публікації» нашої моделі у світовій програмі Physiome. Інтеграція с кластером «СКІТ-1» довела, що використання сучасних багатопроцесорних супер-ЕОМ дозволяє значно підвищити швидкість та експозицію обчислень.

Основні результати розділу опубліковані в [10, 11, 13, 101, 109, 112].

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ АДЕКВАТНОСТІ РОЗРОБЛЕНОЇ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ФІЗІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМ

Важливим питанням при побудові математичної моделі є адекватність моделі реальному об'єкту. З одного боку проблема полягає у формулюванні припущень і обмежень, згідно яких визначаються межі, у яких результати моделювання мають відповідати реальним даним. Такі припущення і обмеження були сформульовані при створенні математичних моделей окремих підсистем (розділ 2). З іншого боку, суттєва проблема полягає у доведенні того, що для всіх можливих варіантів вхідного навантаження модель видає значення, що співпадають з реальними. Однак на сучасному рівні техніки неможливо одночасно виміряти на реальному об'єкті значення всіх змінних, що розглядаються в моделі. Так, в клінічному експерименті технічно неможливо одночасно виміряти тиск та об'єм у всіх розглянутих в організмі судинах навіть у стані спокою, а тим більше під впливом навантажень. Більше того, створена модель призначена для теоретичного визначення таких показників, і якби вони були доступні, то проблема створення математичної моделі не розглядалась би. Тому для доведення адекватності моделі перевіряються такі положення:

1. математична модель описує фізичні та фізіологічні закономірності, а її параметри відповідають параметрам реального об'єкту;
2. математична модель відповідає критерію Г.І. Марчука [113]: всі розв'язки моделі за будь якого навантаження є невід'ємними та обмеженим зверху, а також асимптотично стійкі.
3. У серії тестових експериментів індикативні показники лежать у відомих з літератури межах.

Перші два положення забезпечується при створенні математичної моделі та виборі її параметрів. Третє положення перевіряється безпосередньо у серії тестових експериментів.

4.1. Обґрунтування констант МФС

4.1.1. Константи моделі серцево-судинної системи. Для налаштування моделі серцево-судинної системи були використані як базові характеристики інших моделей так і дані з біомедичної літератури. Серед існуючих моделей найбільш схожими на модель, розроблену у даному дослідженні, є [45, 58, 65, 103]. Виходячи з задач дослідження, розбиття судинної системи на ділянки, дещо відрізняється від запропонованих у наведених моделях, однак основний набір параметрів співпадає.

Згідно [78, 106, 114] нормальний об'єм крові для чоловіка середнього віку вагою 70 кг $V_S=5.2$ л, міжклітинної рідини $V_I=10$ л, внутрішньоклітинної $V_C=26$ л. Об'єм крові у ділянках моделі розподілено у відповідності до даних про вагу органів та частин тіла людини, виміряних експериментально [114].

В якості тиску в ділянках тіла людини використано значення за відомостями з літератури [78, 93, 106, 114] та моделей [76, 115]. Значення потоків найкраще представлені у літературі [78, 82, 102, 106]. Зважаючи на те, що різниця між наведеними дослідниками даними не суттєва, усереднення їх є цілком прийнятним. Для системних ділянок вибрані усереднені значення тиску, сумарне значення потоків та об'ємів. Значення тисків, об'ємів та потоків наведено у табл. 4.1.

По відношенню тиску та об'єму для кожної ділянки визначаються параметри PV-залежності. За градієнтом тиску та потоками автоматично визначаються значення опору.

При налаштуванні як моделі ССС так і інших моделей параметри обираються при нормальному значенні атмосферного тиску (АТ). Відсутність навантаження (значення 0) розглядається як нормальний рівень АТ, таким чином для моделювання, наприклад, росту АТ від нормального рівня 760 мм.рт.ст. до 860 мм.рт.ст. у програмі задається навантаження +100 мм.рт.ст.

Для налаштування моделі серця визначається, що при ЧСС 70 уд./хв. та нормальних значеннях тиску у судинній мережі середній потік через кожен з

шлуночків повинен складати 90 мл/с, виходячи з цього вираховуються параметри.

Таблиця 4.1.

Параметри судинної мережі

Ділянка	Тиск	Об'єм	Потік
Дуга аорти	100	100	90
Системна артерія	90	400	64
Системний капіляр	25	500	5
Системна вена	10	1900	60
Капіляр шкіри	25	250	1
Ниркова артерія	90	100	16
Нирковий капіляр	25	50	6
Ниркова вена	10	150	16
Центральна вена	5	400	90
Легенева артерія	40	100	90
Легеневий капіляр	6	100	10
Легенева вена	5	200	90
Каротидний синус	95	50	14
Артерія мозку	90	50	14
Капіляр мозку	25	100	2
Вена мозку	10	250	14
Системний шунт	50	250	58
Нирковий шунт	50	50	10
Легеневий шунт	30	100	80
Шунт голови	50	100	8

4.1.2. Константи моделі нирок. Для налаштування моделі нирок використовувались константи попередніх моделей [10], які коректувались згідно даних з джерел літератури [79, 82]. Відповідно до них, обрано такі показники: в нормі фільтрація у нирках складає 2 мл/с (або 120 мл/хв.), реабсорбція 1.98 мл/с, таким чином відтік рідини до судинного міхура складає 0.02 мл/с (1.7 л/добу). Відповідно до цього крива залежності реабсорбції від антидіуретичного гормону *ADG* налаштована таким чином, що значення реабсорбції варіюються в межах 85%-100% від швидкості фільтрації. Концентрація гормону розглядається як відносна величина в межах [0, 1], при нормальному значенні *ADG* = 0.5 рівень реабсорбції задано

99%. Залежність ADG від осмотичного тиску в капілярах нирок задана такою, що визначає значення від 0 до 1 на інтервалі тиску від 0 до 10 мм.рт.ст, і нормальне значення 0.5 при значенні тиску 4.5 мм.рт.ст.

Фільтрація рідини у нирці практично припиняється при значеннях тиску в нирковій артерії на рівні 30-45 мм.рт.ст. [82]. В моделі встановлено значення 40 мм.рт.ст. і відповідно налаштовані коефіцієнти для забезпечення швидкості фільтрації 2 мл/с при значенні тиску в ниркових артеріях 80 мм.рт.ст.

4.1.3. Константи моделі барорефлекторної регуляції гемодинаміки.

У зв'язку зі складністю отримання реальних даних про рівень барорецепторної активності та концентрацію гормонів а також їх вплив (в абсолютних значеннях) на гемодинаміку, було прийняте рішення представити барорецепцію як абстрактний інтегральний показник у межах [0..1] та концентрації гормонів також як відносні показники у межах [0..1]. Нормальний рівень відповідає значенню 0.5. За допомогою різних функцій залежності параметрів гемодинаміки від гормонів є можливість описати відомі ефекти.

Вклад барорецепції від зон аорти та каротидного синусу вважається рівним. Для дуги аорти встановлено поріг 80 мм.рт.ст. та нормальне значення 90 мм.рт.ст., для каротидного синусу 60 і 88 відповідно. Нормальним значенням відповідає значення барорецепції 0.5.

Для опису впливу на серце встановлені такі параметри: частота автоматизму $F_A = 100$ уд./хв., максимальне та мінімальне значення частоти 40 та 160 мм.рт.ст. відповідно. Нормальне значення інотропного стану $I_i^A = 1$, мінімальне та максимальне значення 0.5 та 2. Нормальна концентрація гормонів викликає зменшення частоти до $F = 70$ уд./хв. та не змінює інотропний стан $I_i = I_i^A = 1$.

Для опису впливу на тонус судин встановлені такі значення констант: для ділянок ніг чутливість до адреналіну, відповідно, ненапруженого тиску

та жорсткості складає $G_{Adr}^U = -0.6$, $G_{Adr}^D = 0.6$, для інших судин $G_{Adr}^U = -0.3$, $G_{Adr}^D = 0.3$.

4.1.4. Константи моделі, що описує динаміку рідин лімфатичної, клітинної та міжклітинної систем. Константи для даної підмоделі обрані виходячи з даних літератури [106, 107]. Для міжклітинного простору обрані значення, наведені у табл. 4.2.

Значення потоків обирались шляхом поділу відомого загально лімфатичного потоку пропорційно до потоку крові через відповідну капілярну ділянку ССС.

Еластичність оточуючої тканини – коефіцієнт передачі зовнішнього атмосферного тиску до ділянки – обирались виходячи з міркувань логіки та для забезпечення відомого перетоку рідини під впливом АТ.

Таблиця 4.2.

Константи міжклітинного простору

Ділянка	Об'єм, мл	Ненапружений об'єм, мл.	Потік, мл/с	Еластичність оточ. тканини
Шкіра	500	250	0.001	0.99
Нирки	50	25	0.002	0.89
Легені	300	150	0.012	0.99
Голова	250	125	0.00125	0
Загальносистемна ділянка	8900	4450	0.0075	0.96

Константи для компартментів внутрішньоклітинного простору наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3.

Константи внутрішньоклітинного простору

Ділянка	Об'єм, мл	Ненапружений об'єм, мл.	Еластичність оточ. тканини
Шкіра	1250	625	0.97
Нирки	130	75	0.86
Легені	750	375	0.98
Голова	600	300	0
Загальносистемна ділянка	23270	11635	0.92

Константи для визначення осмотичного тиску задані такими, щоб отримати наведені в літературі [106, 107] значення середнього осмотичного тиску в капілярі 25 мм.рт.ст., в міжклітинному просторі 4.5 мм.рт.ст., в клітині 20.25 мм.рт.ст.

Об'єм лімфатичної ділянки $V_L = 1500$ мл, трансмуральний тиск $P_L = 15$ мм.рт.ст., осмотичний тиск $P_L^{Osm} = 20$ мм.рт.ст., лімфатичний потік $F_L = 0.02375$ мл/с. (2 л/добу) [107].

Значення опорів вибрані відповідно для забезпечення вказаних нормальних значень потоків при нормальних значеннях об'єму і, відповідно, тиску.

4.2. Перевірка критерію Марчука

Для складних моделей, перевірка адекватності яких не може бути повністю перевірена експериментально (тобто шляхом порівняння усіх результатів моделювання з результатами клінічних експериментів), Г.І. Марчук [113] запропонував підхід, згідно якого для доведення адекватності моделі достатньо перевірити, що всі розв'язки моделі за будь якого навантаження є невід'ємними та обмеженим зверху, а також асимптотично стійкі.

Перша вимога (невід'ємність значень змінних) відповідає їх фізичній природі. Невід'ємність об'єму забезпечується спеціальною формулою опису залежності тиск-об'єм (2.5), згідно якої при наближенні об'єму до 0 значно зменшується тиск, і згідно законів гідродинаміки виникає потік всередину ділянки, що відновлює об'єм. Практично від'ємні значення можуть виникати при обчисленнях через недостатньо мале значення обраного кроку, тому введено спеціальне обмеження, згідно якого при появі від'ємного об'єму виводиться повідомлення для користувача і обчислення зупиняються.

Обмеження розв'язків зверху обумовлене фізичною природою процесів, що описуються. Всі формули написані з виконанням закону

збереження маси, тому об'єм у ділянках теоретично обмежений сумарним об'ємом крові у системі. Практично значно жорсткіше обмеження забезпечується формулою (2.5).

Всі інші параметри є або нормованими умовними величинами (такі як концентрації гормонів та рецепторна активність) і тому є жорстко обмеженими, або прямо пов'язані з об'ємом і тому обмежені виходячи з обмежень об'єму.

Асимптотична стійкість була перевірена експериментально рядом досліджень з максимальними передбаченими моделлю навантаженнями. Було помічено, що для досягнення стійкості необхідно обирати достатньо малий крок, і оцінка (3.5) дає прийнятний результат.

4.3. Тестові експерименти на МФС

Для верифікації моделі було проведено ряд досліджень для тестових ситуацій. Обирались ситуації, що пов'язані з впливом зовнішнього тиску і перерозподілом рідини, та для яких відомо достовірні результати експериментальних вимірювань. Так, перерозподіл рідин як всередині судинної системи так і між іншими системами відбувається при втраті і переливанні крові та при ортостатичній пробі; вплив зовнішнього тиску добре вивчений в експериментах зі зниженням тиску навколо нижньої частини тіла (так званий тест LBNP – Lower Body Negative Pressure).

4.3.1. Контрольний експеримент без навантаження. На рис. 4.1 представлено динаміку деяких показників гемодинаміки під час одного кардіоциклу при значенні ЧСС=60 ударів за хвилину. Для порівняння на рис. 4.2 наведено результати клінічних вимірювань [78, 93, 106]. Видно, що форми кривих співпадають. Представлені характеристики відображують відомі пульсації показників гемодинаміки у стані спокою. Такий режим можна назвати квазістаціонарним, оскільки наявні пульсації будуть повторюватись з циклу до циклу.

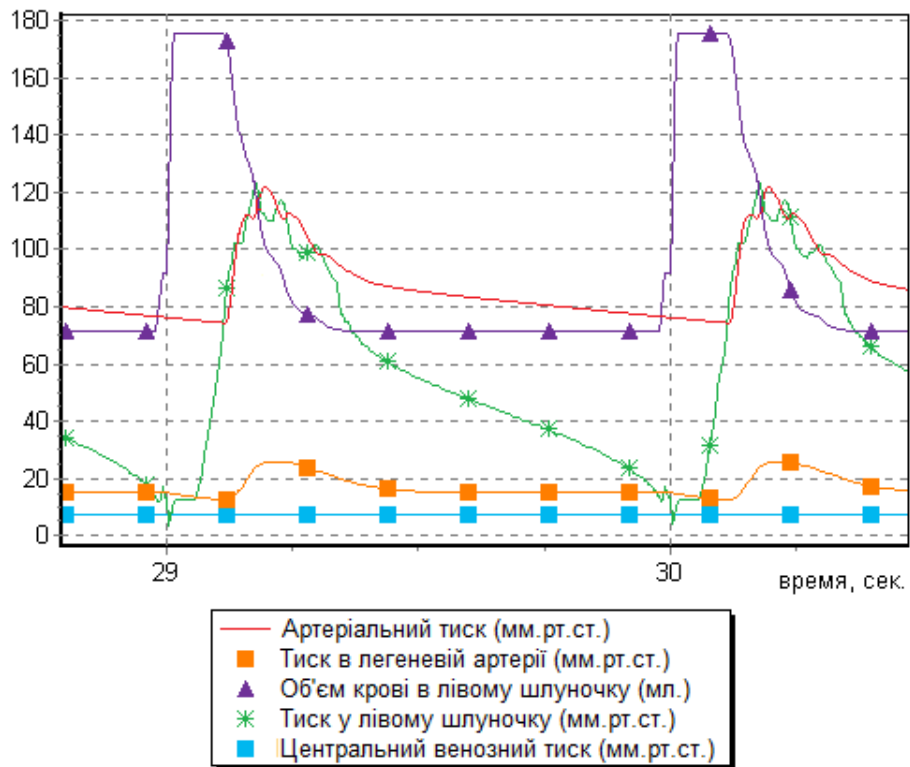


Рис. 4.1. Фрагмент показників гемодинаміки під час експерименту без навантаження: контрольний приклад

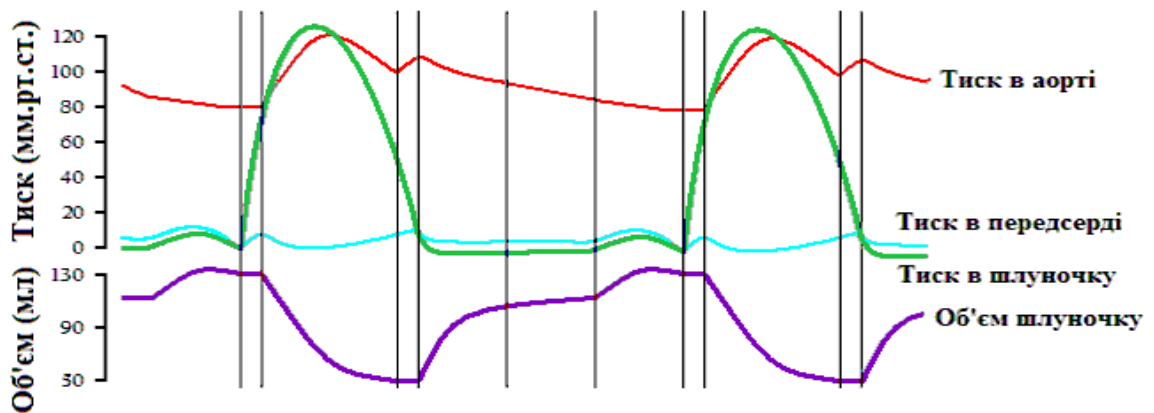


Рис. 4.2. Фрагмент показників гемодинаміки за даними з літератури [93]

Значення показників гемодинаміки лежать в межах загальноприйнятих нормальних значень. Артеріальний тиск за результатами моделювання склав 122/75, в той час як ідеальним вважається значення 120/80 а відхилення до 10% вважаються нормою. Тиск в легеневій артерії 30/15 знаходиться в межах нормальних 40/10 мм.рт.ст., венозний тиск 7 мм.рт.ст. є незначно вищим за нормальне значення 0...5 мм.рт.ст. Середній серцевий потік (в даному разі при сталому значенні тиску визначається через амплітуду об'єму шлуночку)

в моделі має значення 95-100 мл/с, що є вищим ніж наведене в літературі ідеальне значення 90 мм.рт.ст., але є цілком нормальним для підвищеного венозного тиску. Зазначимо, що сучасна фізіологія вважає нормою досить широкий діапазон значень, і знаходження даних моделювання в цьому діапазоні вважається достатнім для того, щоб вважати модель адекватною.

4.3.2. Реакція МФС на втрату крові. Точних даних стосовно реакцій гемодинаміки на зміни атмосферного тиску практично немає. За нашою гіпотезою такі навантаження призводять до перерозподілу крові в організмі (і, відповідно, зміні наповнення судинної системи). В той же час достатньо відомостей про реакцію організму на втрату крові та відновлення об'єму під час переливання. Тому для перевірки налаштування моделі та перевірки її адекватності проводились експерименти з моделюванням втрат крові. Результати моделювання наведено на рис. 4.3.

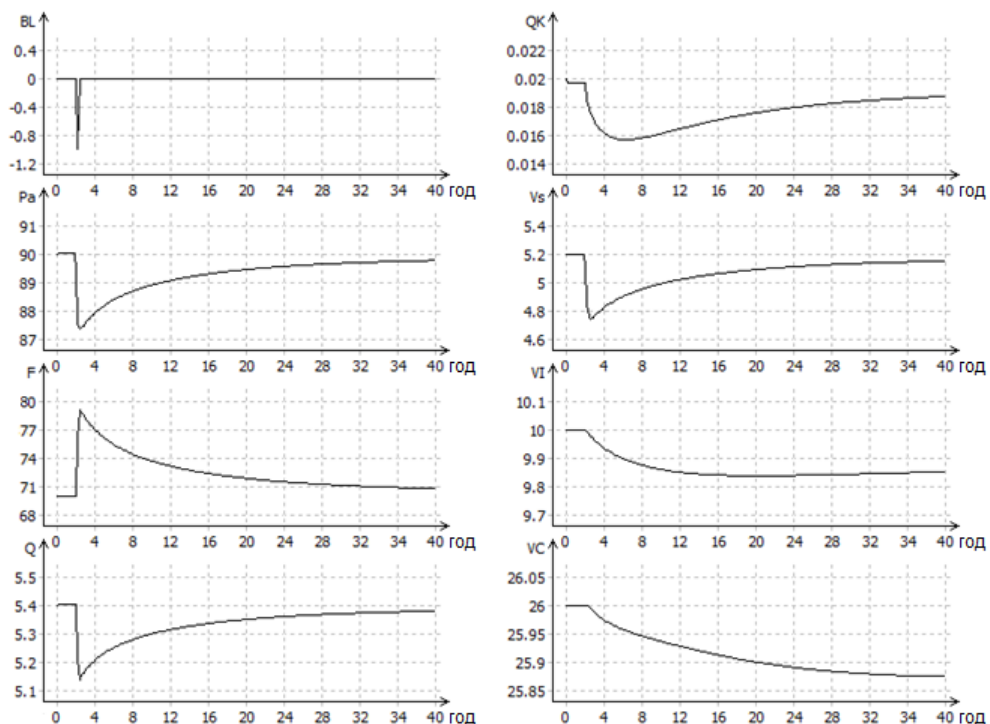


Рис. 4.3. Моделювання втрати крові 10% ОЦК

VL – швидкість втрати крові (1 мл/с з 3600 по 4120с); Pa – середній тиск у дузі аорти (мм.рт.ст.), F – частота серцевих скорочень (уд./хв.); Q –

ударний об'єм серця (л/хв); QK – відтік сечі через нирки (мл/с); V_s – сумарний об'єм крові в судинній системі (л); VI – об'єм рідини в міжклітинному просторі (л); VC – об'єм рідини в клітинах (л).

Моделюється втрата 10% об'єму циркулюючої крові (ОЦК), що відповідає 520 мл. Об'єм крові знижується моделюється як відкачування крові з центральної вени зі швидкістю 1 мл/с впродовж 520с. В літературі [116 ,117] така втрата крові вважається незначною і відзначається, що організм здатен повністю підтримати артеріальний тиск за рахунок вазоконстрикції та збільшення ЧСС на 10-20%. Відзначається незначне зниження діурезу (5-20%). Об'єм крові відновлюється за різними оцінками впродовж від доби [116] до 3 тижнів [117].

На рис. 4.4 наведено порівняння результатів моделювання з даними клінічних вимірювань [116, 117]. Зеленим позначено діапазони значень в клінічних вимірюваннях.

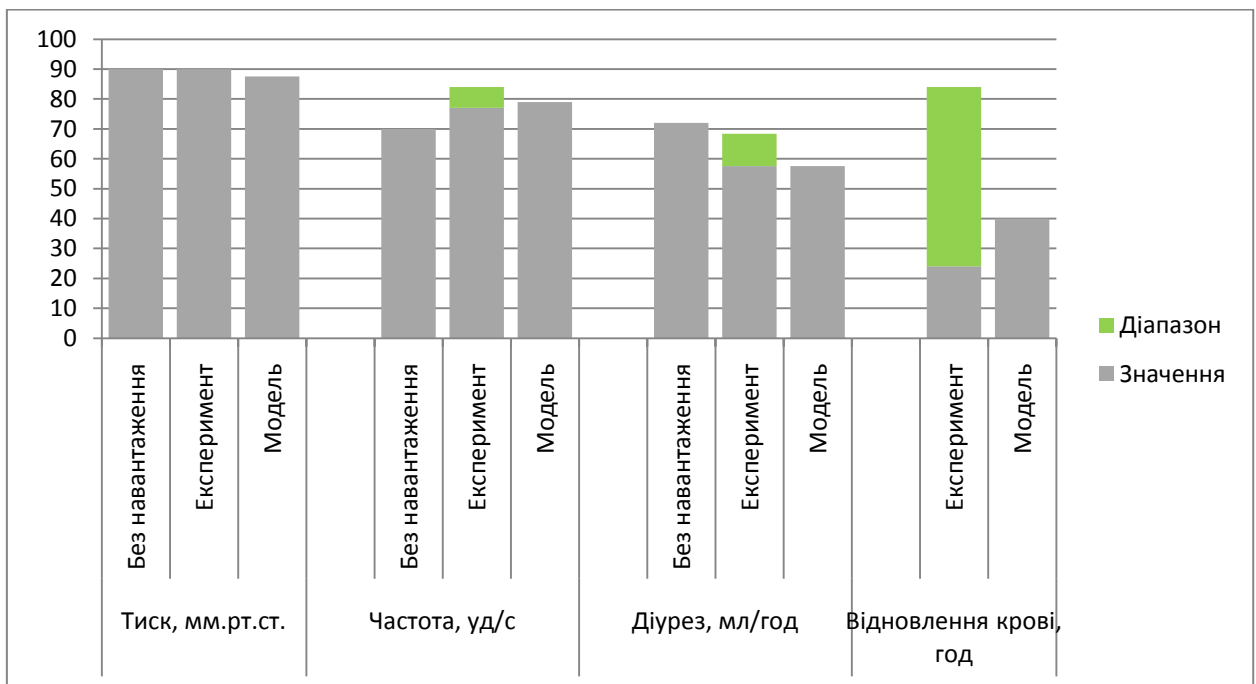


Рис. 4.4. Порівняння результатів моделювання втрати крові з даними вимірювань на реальному об'єкті

Результати моделювання демонструють барорецепторну реакцію, що забезпечує підвищення ЧСС та вазоконстрикцію. Дані ефекти забезпечують

підтримку потоку крові на рівні 95% та артеріального тиску на 97% від нормальних значень, що лежить в межах похибки вимірювань і відповідає тезису про підтримку цих величин на незмінному рівні. Варто зазначити, що напрям змін артеріального тиску при моделюванні в залежності від чутливостей барорецепторів окремих зон може бути протилежним (тобто спостерігатись незначне підвищення тиску). Детермінуючим в даному разі є сумарний вклад всіх трьох рецепторних зон, і незначні зрушення для дуги аорти не змінюють загальну картину. Модель визначає значну зміну діурезу (20%), яка знаходиться на межі відомих з літератури даних (5%-20%).

Результати розрахунків показують, що об'єм крові наполовину відновлюється за 10-12 годин за рахунок зниження діурезу та перерозподілу рідин всередині організму, а повне відновлення відбувається за приблизно 2 доби. Суттєва різниця між результатами досліджень в різних джерелах літератури може бути пояснена різним споживанням рідини досліджуваними пацієнтами, різницею в методах лікування, різницею у характеристиках капілярної мережі пацієнтів а також використанням різних методів вимірювання об'єму крові і критеріїв відновлення. Дані моделювання лежать в межах визначених в літературі значень, а зміною сталих часу можна налаштувати модель на ті чи інші експериментальні дані.

Перерозподіл рідини між внутрішньоклітинним та міжклітинним простором експериментально не вимірювався, і на сьогодні не відомо досліджень які б дозволяли оцінити такий перерозподіл хоча-б через побічні явища. Тому автор був вимушений налаштувати модель в даному разі лише з міркувань фізичного характеру. І хоча не можна однозначно стверджувати, в якій пропорції з міжклітинного та з клітинного просторів рідина переходить у судинне русло, можна стверджувати, що сумарний перехід рідини з обох просторів відповідає відомим даним клінічних експериментів.

Таким чином, результати модельних експериментів лежать у межах відомих результатів клінічних досліджень. Відмінності з деякими даними

стосуються лише сталих часу. Так як визначення сталих часу не є принциповим у даному дослідженні, а при цьому кількісні значення при виході на сталий рівень та форма динаміки змін корелюють, можна стверджувати що розроблена математична модель достатньо адекватно описує процеси, що відбуваються при втраті крові.

4.3.3. Реакція МФС на ортостатичне навантаження. Моделювалась реакція на перехід тіла людини вертикальне положення. Результати експерименту порівнювались з даними літератури [118, 119, 120] та результатами моделювання на аналогічній моделі [76]. На рис. 4.5 наведено порівняння результатів моделювання з експериментальними даними за Катковим [120] та Wieling [121]. Результати моделювання за напрямком змін співпадають з експериментальними даними. Відмінності в абсолютних даних є незначними та не перевищують похибку медичних вимірювальних приладів.

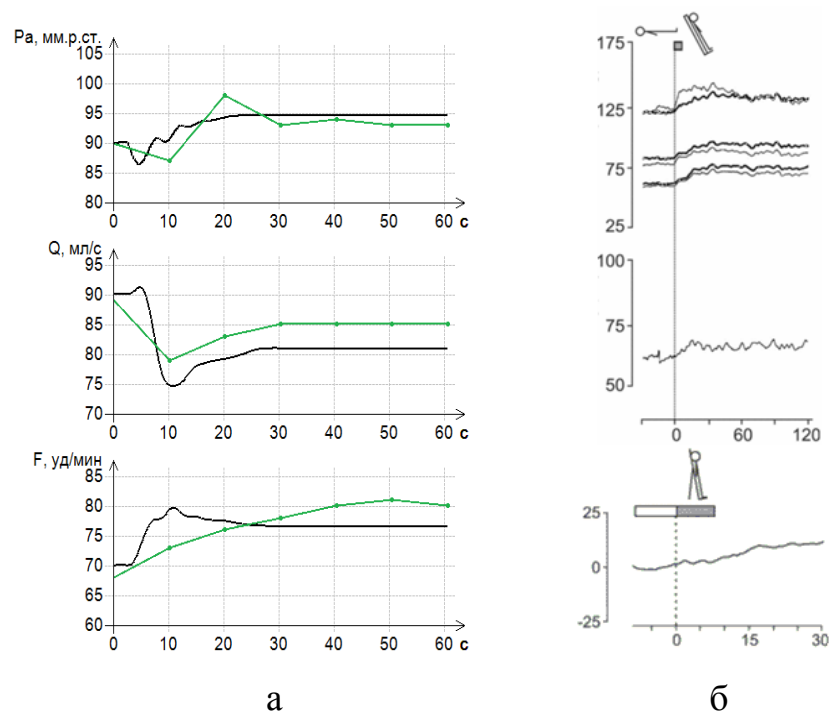


Рис. 4.5. Моделювання пасивної ортостатичної проби: а) результати моделювання у порівнянні з даними [120]; б) результати вимірювань [121].

P_a – артеріальний тиск, Q – хвилинний об'єм серця, F – частота серцевих скорочень, чорна крива – результати моделювання, зелена крива – результати спостережень [120].

За даними літератури, після декількох десятків хвилин спостерігається зменшення значення артеріального тиску [122]. Попередні моделі, які не враховували перерозподіл рідин, не давали пояснення даному факту. Порівняння результатів моделювання за моделлю гемодинаміки, розробленою в даній роботі, та за моделлю Григоряна [76] наведено на рис. 4.6.

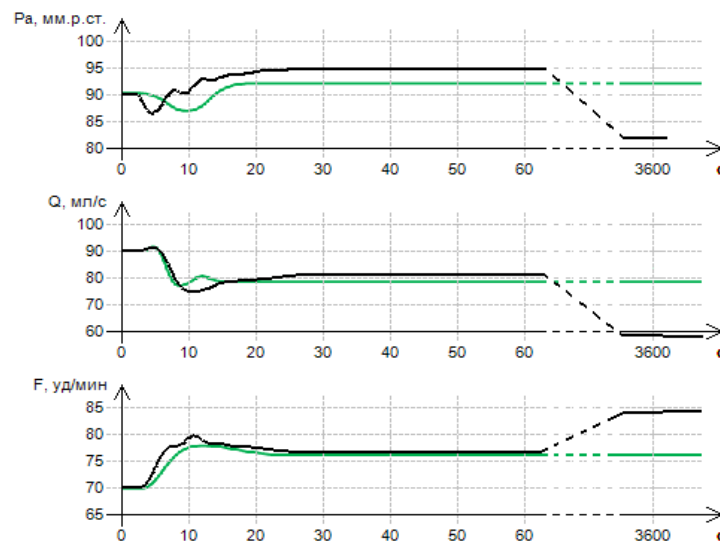


Рис. 4.6. Порівняння моделювання пасивного ортостатичного навантаження в розробленій моделі та моделі [76]:

P_a – артеріальний тиск,

Q – хвилинний об'єм серця,

F – частота серцевих скорочень,

чорна крива – результати розрахунків за розробленою моделлю,

зелена крива – результати розрахунків за моделлю Григоряна [76].

Моя модель описує втрату свідомості при пасивній ортостатичній пробі переходом рідин. При ортостатичному навантаженні відбувається перехід рідини з ССС в тканини ніг (див. рис. 4.7), що призводить до поступового зниження артеріального тиску. Повільне у порівнянні з літературою падіння може бути пояснене повільним тим, що крім переходу рідин при втрата свідомості викликана поступовим зниженням активності барорецепторної регуляції гемодинаміки (аналог втоми).

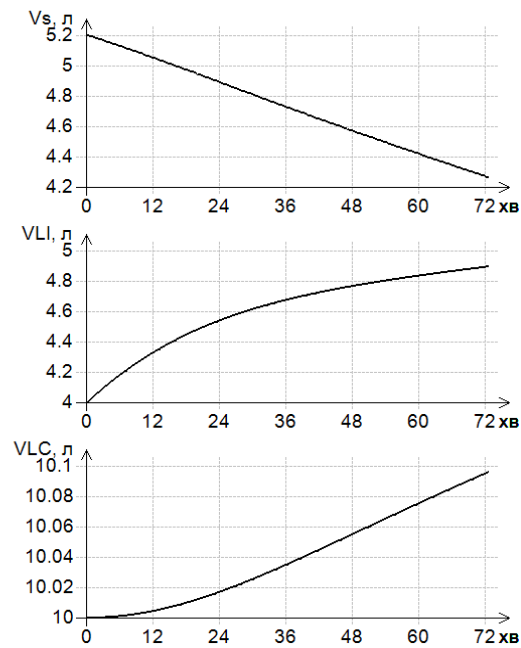


Рис. 4.7. Динаміка об'єму рідин у компартментах моделі під час моделювання пасивної ортостатичної проби:

V_s – об'єм крові в ССС,

V_{LI} – об'єм рідини в міжклітинному просторі ніг,

V_{LC} – об'єм рідини у внутрішньоклітинному просторі ніг.

Відомо, що активне ортостатичне навантаження (тобто, самостійне вставання на відміну від повороту на столі) не викликає втрати свідомості. Це пов'язане з тим, що при активному вставанні напружуються м'язи нижньої частини тіла, і це додатково до барорецепторних механізмів протидіє відтоку крові з організму [123, 124, 125].

Для моделювання активного ортостатичного навантаження задається динаміка екстрасудинного тиску навколо судин нижньої частини тіла $Pd_i^{Ext} = km_i \cdot M$, де km_i – коефіцієнт, M – відносний показник напруження м'язів (умовна величина, задана на інтервалі $[0; 1]$). Таким чином, для моделювання активного ортостатичного навантаження необхідно задати динаміку змін напруження м'язів паралельно зі зміною положення тіла. Результати моделювання наведені на рис. 4.8.

Результати моделювання показують, що при пасивній ортостатичній пробі кров переходить із судинного русла до тканин ніг. Це відповідає даним експериментів на реальному об'єкті, згідно яких при пасивному

ортостатичному навантаженні об'єм крові знижується на 25% [126]. Зниження об'єму крові у системі призводить до того, що барорецепторного підвищення тону судин та частоти серцевих скорочень стає недостатньо для підтримки венозного тиску, відповідно падає серцевий потік, артеріальний тиск та як наслідок – потік крові через мозок падає приблизно в 2 рази від норми за перші 72 хвилини експерименту. Це може пояснити втрату свідомості при пасивній ортостатичній пробі.

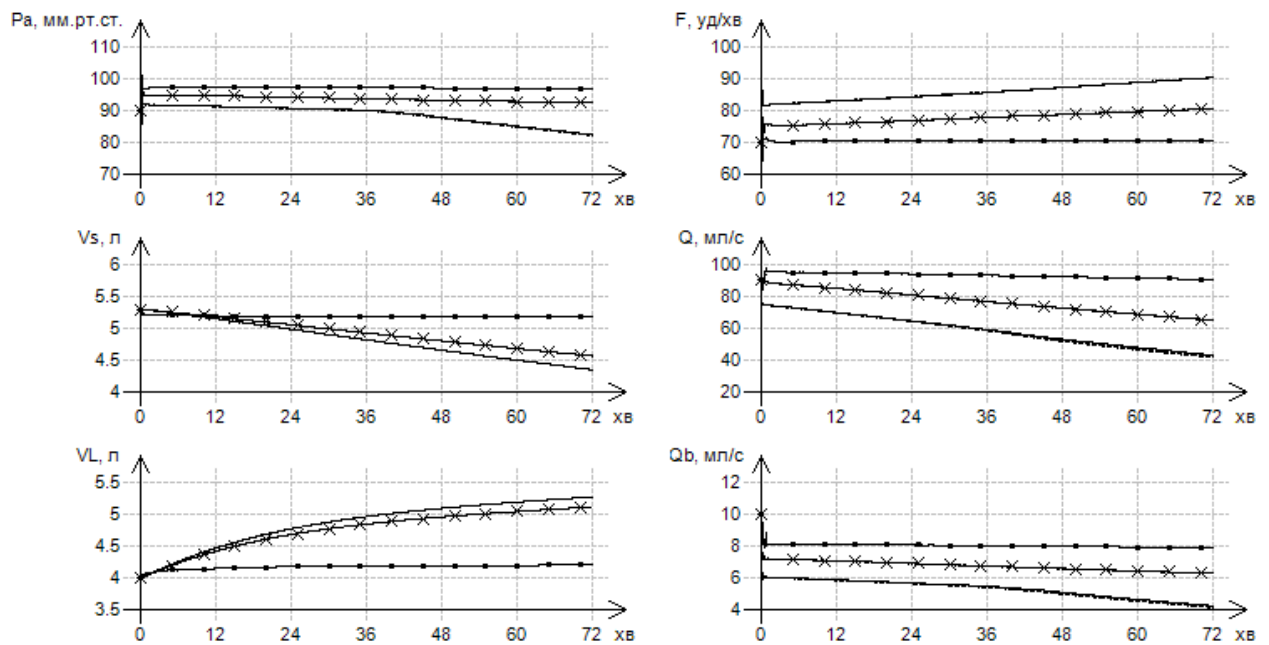


Рис. 4.8. Реагування гемодинаміки на пасивне та активне ортостатичне навантаження

P_a – середній артеріальний тиск, V_s – сумарний об'єм крові в судинній системі, V_L – об'єм крові в міжклітинному просторі ніг, F – частота серцевих скорочень, Q – середній серцевий потік, Q_b – середній потік крові через артерії мозку. Лінією без позначок відображено показники для пасивного ортостатичного навантаження, з кружечками – з сильним напруженням мускулатури, хрестиками – зі слабким напруженням. Різниця в напруженні м'язів відповідає різному рівню фізичного розвитку та віку людини.

Напруження мускулатури ефективно протидіє відтоку крові з судинного русла до міжклітинного простору ніг. Так, максимальне напруження м'язів підтримує нормальний обмін рідин між судинним руслом

та міжклітинним, внутрішньоклітинним та лімфатичним просторами. Тому зниження об'єму крові в судинній мережі є незначним, крім того підвищення екстра судинного тиску в нижній частині тіла разом з підвищенням тону судин протидіє відтоку крові в нижні відділи судинної мережі, підтримуючи нормальний рівень венозного тиску. Це в свою чергу забезпечує підтримку нормального серцевого кровотоку та артеріального тиску, а також кровотоку через мозок.

Слабке напруження м'язів знижує відтік крові з судинної мережі але не протидіє йому повністю. Натомість в даному випадку напруження м'язів протидіє перерозподілу крові до нижніх ділянок судинної мережі, підтримуючи об'єм та тиск верхніх ділянок. Це дозволяє підтримати серцевий потік, артеріальний тиск та потік крові через мозок, хоча і на рівні, нижчому за норму.

Дані з літературних джерел вказують, що при активній ортостатичній пробі відбувається зниження об'єму крові на 10-15% [126, 127], за іншими даними об'єм крові суттєво не змінюється [128]. Це відповідає отриманим на моделі результатам для різного рівня напруження мускулатури.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що модель достатньо точно описує гемодинамічні та гідродинамічні процеси, що відбуваються під час пасивної та активної ортостатичної проби.

4.4. Реакція МФС на зміни атмосферного тиску

4.4.1. Локальні зміни зовнішнього тиску. Одним з популярних експериментів у клінічних дослідженнях є експеримент з від'ємним тиском навколо нижньої частини тіла (ВТНТ). Напрацьовано значний об'єм експериментальних відомостей, що можуть бути використані для верифікації розробленої моделі. Для моделювання ВТНТ коефіцієнти передачі встановлюються рівними 0 для всіх ділянок окрім тих, що знаходяться в абдомінальній частині та ногах. Результати моделювання показано на рис. 4.9.

Падіння тиску навколо нижньої частини тіла призводить до відкачування крові з верхньої частини тіла (в тому числі голови VH) до нижньої (VB). Зменшення крові в тому числі в центральній вені призводить до значного зниження притоку до серця і внаслідок цього зниження серцевого вибросу Q . Барорецепторна регуляція гемодинаміки підтримує нормальний рівень артеріального тиску Pa за рахунок підвищення частоти серцевих скорочень F (що утримує серцевий потік від подальшого зниження) і підвищення тону судин (що протидіє відтоку крові до нижньої частини тіла та збільшує периферичний опір PRU).

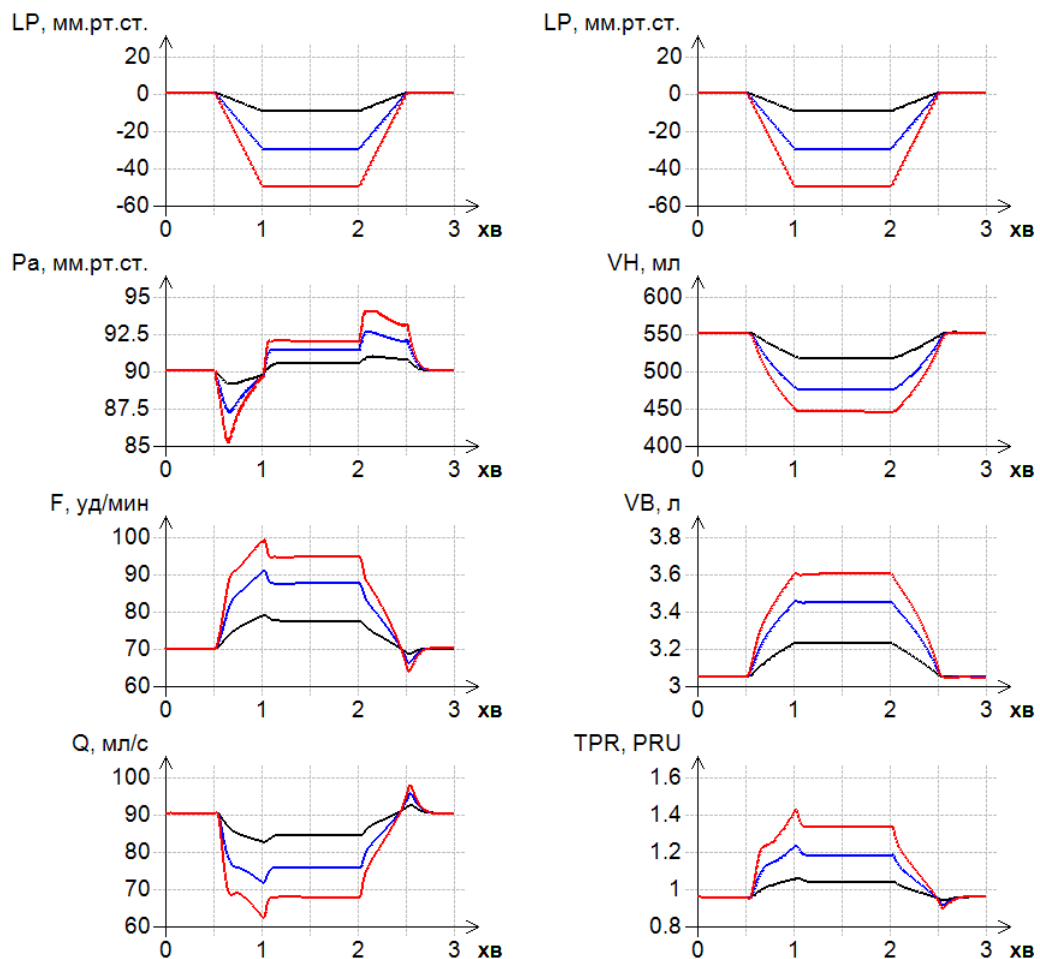


Рис. 4.9. Моделювання показників гемодинаміки при ВТНТ

LB – тиск навколо нижньої частини тіла (мм.рт.ст.), Pa – артеріальний тиск (мм.рт.ст.), F – частота серцевих скорочень, Q – хвилинний об'єм серця (мл/с), VH – об'єм крові в судинах голови (л), VB – об'єм крові в

судинах нижньої частини тіла (л), TPR – загальний периферичний опір ($PRU = \frac{\text{мл}}{\text{с} \cdot \text{мм.рт.ст.}}$). Чорна крива – зниження зовнішнього тиску на 10 мм.рт.ст., синя – на 30 мм.рт.ст., червона – на 50 мм.рт.ст.

В табл. 4.4 показано порівняння результатів моделювання з даними з літератури. Зірочкою відмічені значення, які не були явно наведені в джерелах літератури, а натомість отримані шляхом лінійної інтерполяції наявних даних.

Таблиця 4.4.

Порівняння результатів моделювання з даними експериментів для зниження тиску навколо нижньої частини тіла

Параметр	Зміна тиску	Результат моделювання		Експериментальні дані	
		Абс.	Відн.	Абс.	Відн.
Частота серцевих скорочень, уд/хв	0	70.0		52 [129], 60 [130], 60 [131], 64.5±0.3[132]	
	-10	77.4	+11%	54 [129], *64 [130], *64 [131], *66.2±0.6[132]	+3% ... +7%
	-30	87.2	+25%	58 [129], 72 [130], 73 [131], *74.4±0.6[132]	+11.5% ... +22%
	-50	94.2	+35%	67 [129], 85 [130], 88 [131], *92.4±0.5[132]	+29% ... +46%
Серцевий потік, мл/с	0	90.0		7.2 [130]	
	-10	84.1	-6.5%	*6.5 [130]	-10%, -7% [129]
	-30	75.5	-16%	5.0 [130]	-31%, -16% [129]
	-50	67.7	-25%	4.1 [130]	-43%, -25% [129]
Артеріальний тиск, мм.рт.ст.	0	90.0		98 [129], 70.9±0.7 [132]	
	-10	90.4	+0.6%	*97 [129], *73.9 [132]	-1% ... +4%
	-30	91.3	+1.1%	98 [129], *71.3 [132],	0% ... +1%
	-50	91.9	+1.3%	92 [129], *72.4 [132]	-6% ... +2%
ЗПО, $\frac{\text{мл}}{\text{с} \cdot \text{мм.рт.ст.}}$	0	0.96		1.14 [130],	
	-10	1.04	+8%	*1.26 [130]	+10% [130], +7% [129]
	-30	1.18	+23%	1.38 [130]	+21% [130], +22% [129]
	-50	1.33	+38%	1.68 [130]	+47% [130], +29% [129]

Порівняння результатів моделювання з експериментальними даними демонструє, що модель достатньо точно описує зміни основних параметрів

гемодинаміки при такому зовнішньому впливі. Частота серцевих значень як в моделі так і в даних вимірювань значно зростають. Модель демонструє незначно більше зростання ЧСС ніж в експерименті при малому навантаженні, при тому що за більшого навантаження модельні результати співпадають з даними клінічних досліджень.

Артеріальний тиск як в моделі так і в даних літератури практично не змінюється. Загальний периферичний опір та частота серцевих скорочень збільшуються в моделі практично в межах відомих результатів клінічних вимірювань з відхиленням не більше 4%. Збільшення серцевого потоку в моделі співпадає з даними [129], однак деякі інші дослідження демонструють більші зміни. Такі відмінності можуть бути пов'язані з різними віковими та фізичними даними пацієнтів у даних дослідженнях.

4.4.2. Реакція МФС на проходження атмосферних фронтів. При проходженні фронтів зміни атмосферного тиску менші за значенням та повільніші. Моделювалися зміни атмосферного тиску за 10 годин. Для вивчення ролі впливу механізмів регуляції дослідження проводились окремо з відключеними та з включеними механізмами регуляції ССС.

Результати моделювання зниження атмосферного тиску на $\Delta AT=40$ мм.рт.ст наведено на рис. 4.10. Для вивчення ролі механізмів фізіологічної регуляції гемодинаміки проводились модельні дослідження у 3-х режимах: з відключеними механізмами регуляції без перерозподілу рідин (режим I), з барорецепторною регуляцією без перерозподілу рідин (режим II), з активними регуляцією та перерозподілом рідин (режим III). В режимах без перерозподілу рідин (I і II) ССС розглядається як замкнена, тобто в ній не відбувається відтік рідини через нирки і перехід рідини в міжклітинний, внутрішньоклітинний та лімфатичний простір. Такі режими досягаються відключенням відповідних моделей.

В режимі I моделюються фізичні процеси: зниження атмосферного тиску призводить до зменшення наповнення шлуночків серця, що викликає

патологічне зниження серцевого викиду ($Q=66\text{мл/с}$) і артеріального тиску ($P_a=77\text{мм.рт.ст.}$).

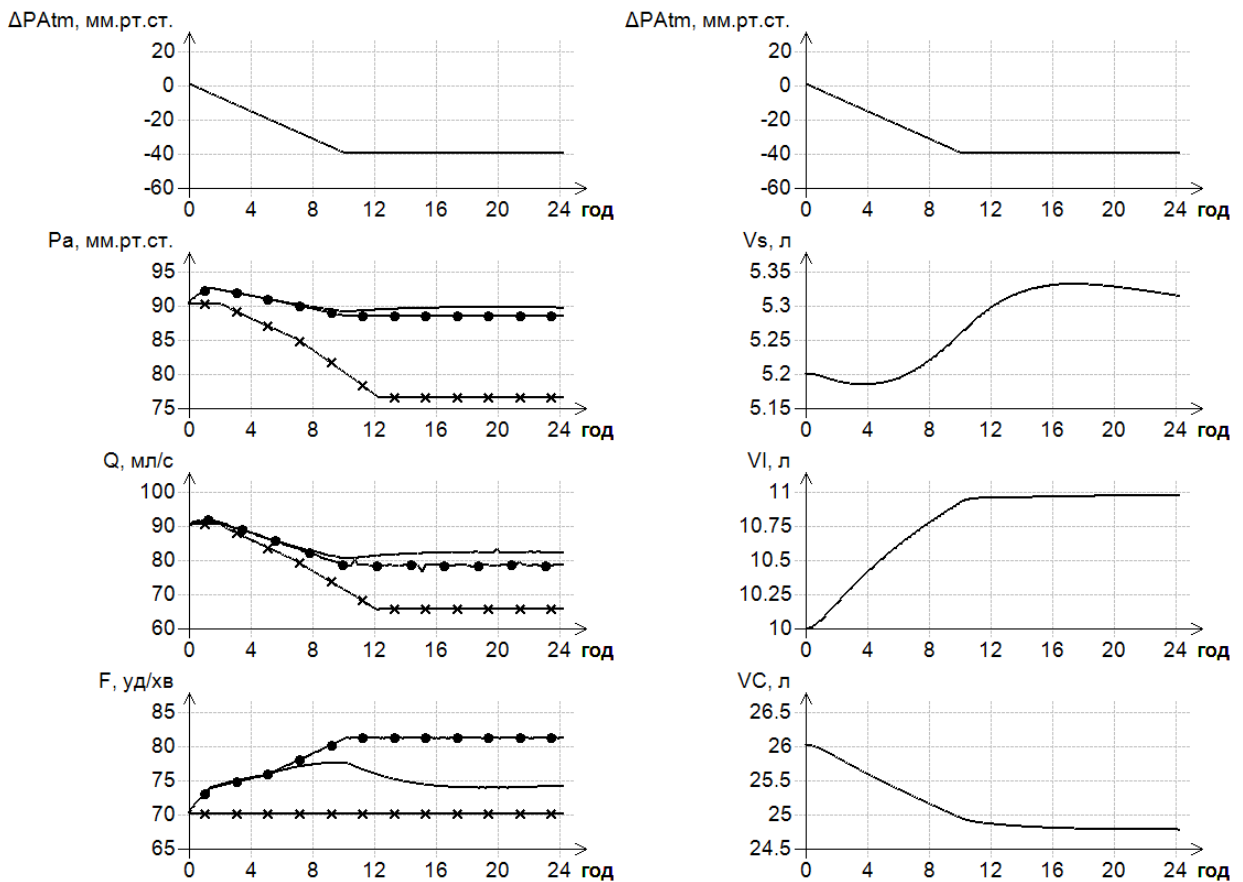


Рис. 4.10. Реакція гемодинаміки на зниження АТ (-40 мм.рт.ст.): \times режим I, \bullet режим II, — режим III

P_{Atm} – атмосферний тиск відносно нормального рівня (мм.рт.ст.); P_a – артеріальний тиск (мм.рт.ст.); F – частота серцевих скорочень (1/хв.); Q – серцевий потік (мл/с); V_s , VI , VC – об'єм, відповідно, крові в судинній системі, рідини в міжклітинному та внутрішньоклітинному просторах.

В режимі II барорецепторна регуляція ССС реагує на зниження тиску збільшенням ЧСС та вазоконстрикцією, що зменшує падіння серцевого потоку до рівня $Q=80\text{мл/с}$ і підвищує артеріальний тиск до нормального. Барорецепторна реакція визначається сумарним впливом артеріальної і синокаротидної зон (в яких тиск знижується) і зони вілізієвого кола (в якій тиск зростає). При цьому спостерігається значно підвищена ЧСС ($F=83\text{уд/хв}$).

Видно, що барорецепторна регуляція гемодинаміки підтримує нормальний рівень артеріального тиску та серцевого потоку незважаючи на наявність чи відсутність перерозподілу рідини (режими II і III). Однак, в режимі III відбувається значно менше напруження регуляторних механізмів. В даному режимі падіння артеріального тиску (і, відповідно, тиску по всій ССС, включно з капілярами) призводить до зменшення фільтрації крові в капілярах і збільшеного повернення рідини через лімфатичну систему. Об'єм крові в ССС підвищується, що дозволяє підтримувати потік на рівні $Q=82\text{мл/с}$ та нормальний артеріальний тиск при значенні ЧСС = 74 уд/хв. В моделі спостерігається підвищення об'єму крові в ССС на 180мл.

Результати моделювання підвищення атмосферного тиску в тих самих режимах показано на рис. 4.11.

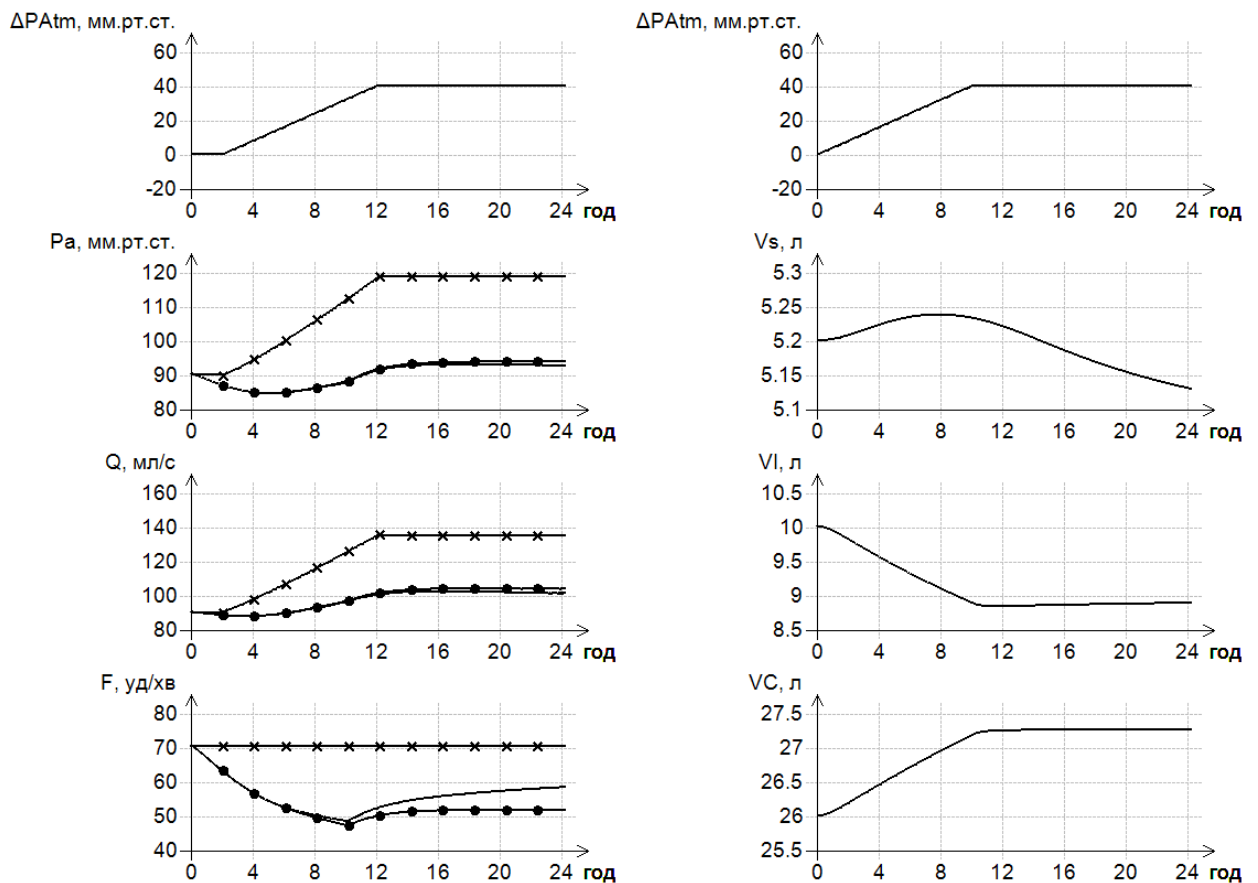


Рис. 4.11. Моделювання підвищення атмосферного тиску на 40 мм.рт.ст.

Результати моделювання показують, що регуляція за умов як закритої так і відкритої ССС ефективно підтримує артеріальний тиск, в той час як

перехід рідини з міжклітинного простору до ССС забезпечує нижчу активність регуляції ССС. Механізм такої реакції ідентичний до механізму реакції на зниження атмосферного тиску але протилежний за напрямком.

Якщо проаналізувати динаміку об'єму рідини в найбільш різних за коефіцієнтом передачі ділянках (легені, голова, лімфатична система – рис. 4.12), можна зазначити наступні тренди. Відтік/приток крові з/до голови відбувається паралельно зі змінами АТ і в напрямі, протилежному до змін в лімфатичній системі. Значні зміни об'єму для голови є очікуваними з урахуванням описаної нерівномірності коефіцієнту передачі атмосферного тиску (коефіцієнт передачі для голови дорівнює 0). Об'єм крові в легенях істотно не змінюється, зважаючи на коефіцієнт передачі тиску близький до 1.

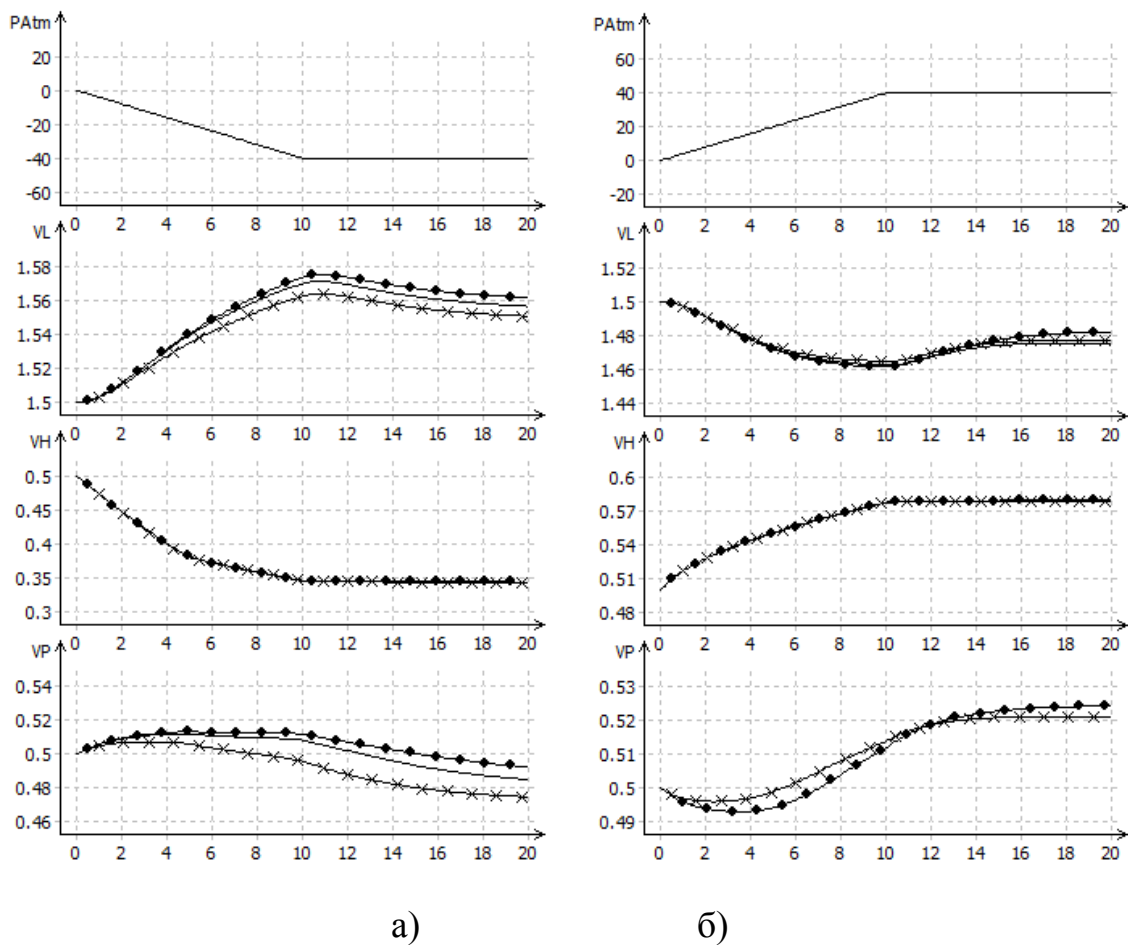


Рис. 4.12. Порівняння динаміки об'єму рідин в лімфатичній системі (VL), голові (VH) і легенях (VP) під впливом зниження (а) і росту (б) АТ на 40 мм.рт.ст (PAtm).

Після стабілізації зовнішнього АТ через деякий час (близько 5 годин) стабілізуються інші показники гемодинаміки. Затримка пов'язана з порівняно великим опором капілярної фільтрації, тому зміна градієнту тиску у капілярах у відповідь на зміну зовнішнього АТ викликає повільний перерозподіл рідини між судинною системою та міжклітинним простором.

Проведені експерименти показали, що зменшення атмосферного тиску призводить до притоку рідини до судинної системи, що частково забезпечується зниженням діурезу і частково надходить з міжклітинного та внутрішньоклітинного просторів. Через різницю в коефіцієнтах передачі об'єм крові в голові значно змінюється у порівнянні з іншими ділянками і це призводить до більш виражених змін тиску в судинах голови. Артеріальний тиск спочатку зменшується, потім повертається до початкового чи дещо вищого значення. Відбувається незначне зниження венозного тиску і, відповідно, серцевого потоку. Барорецепторна активність впливає на динаміку змін тиску у судинах – при слабкій регуляції амплітуда змін дещо вища. При цьому регуляція не впливає на ітоговий рівень значень як об'ємів так і тисків. Це може пояснити появу болів та загострення хвороб при перехідному процесі. Те, що такі явища проявляються у частини пацієнтів і не проявляються у інших, може бути пояснено різною чутливістю і можливостями регуляції.

4.4.3. Імітація польоту людини на пасажирському літаку. Під час польоту на пасажирському літаку відбувається падіння тиску до значення, що характерне для висоти в межах 2000-2500м (в залежності від моделі літака) за час близько 8 хвилин. Це моделюється зниженням атмосферного тиску відносно нормального на 270 мм.рт.ст. Результати наведено на рис. 4.13.

Результати демонструють, що під впливом змін атмосферного тиску відбувається перехід приблизно 1.5л крові з міжклітинної та внутрішньоклітинної систем до судинної мережі. Крім того, об'єм СС підвищується за рахунок зниження діурезу. Підвищення об'єму крові компенсує зниження наповнення шлуночків і таким чином дозволяє

підтримати показники гемодинаміки на нормальному рівні. Об'єм крові в інших компартментах експериментально не вимірювався. Запропонована модель дає можливість оцінити шлях перерозподілу рідини.

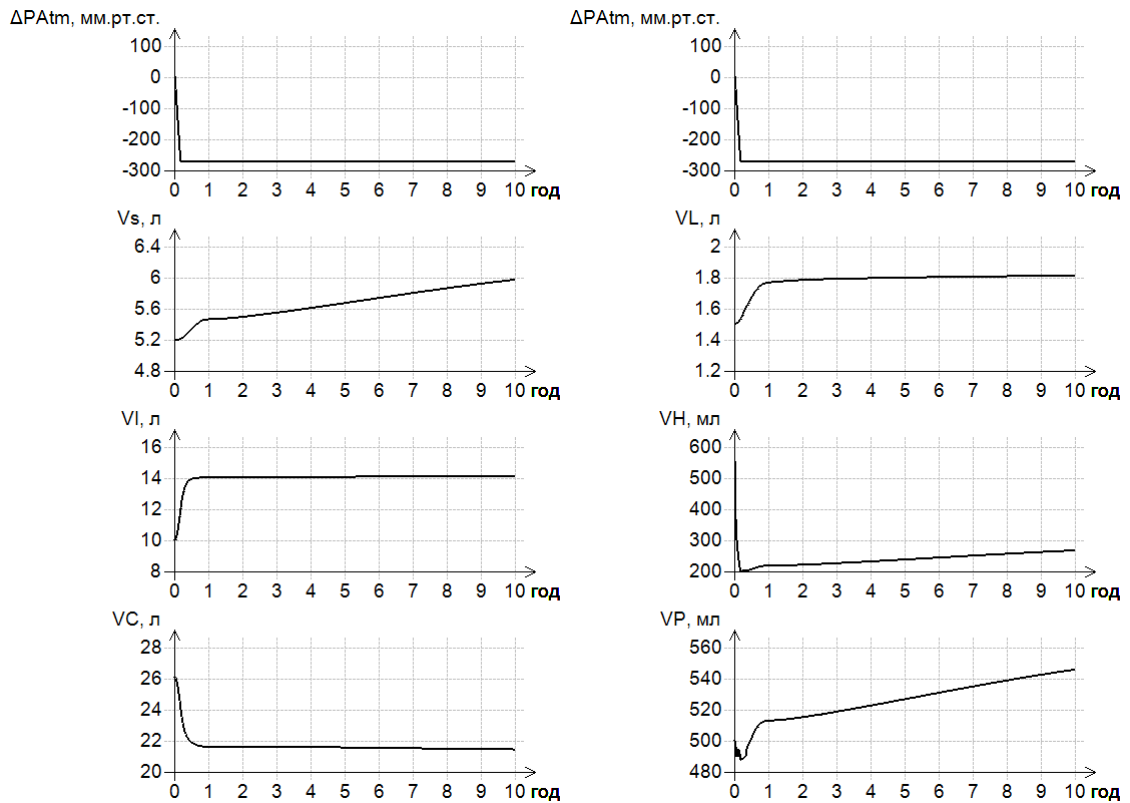


Рис. 4.13. Результати моделювання деяких фізіологічних ефектів польоту людини на пасажирському літаку

P_{Atm} – атмосферний тиск (відносно нормального значення), V_s , V_t , V_c , V_L , V_H , V_P – об'єм крові відповідно в судинній, міжклітинній, внутрішньоклітинній, лімфатичній системах, голові, легенях.

4.5. Статична залежність між зовнішнім тиском та перерозподілом рідини в компартментах тіла людини

Для виявлення залежності між зовнішнім атмосферним тиском та перерозподілом рідин в організмі було проведено ряд експериментів з варіацією зміни атмосферного тиску. В кожному експерименті моделювалась швидка зміна атмосферного тиску (за 10 хвилин) і обчислювалось значення

об'ємів після 20 годин. Такі показники часу обрані тому, що динаміка змін в даному разі не важлива, а 20 годин є достатнім інтервалом часу для стабілізації об'ємів. Результати обчислень наведено на рис. 4.14.

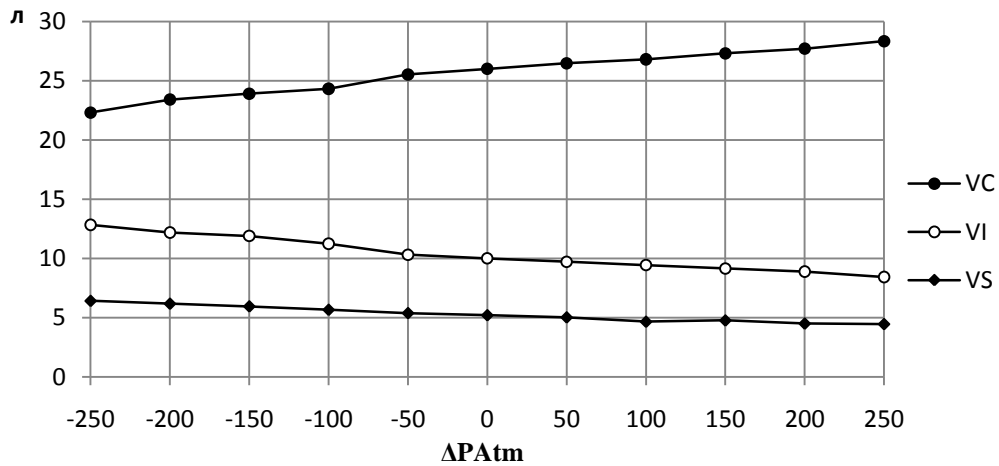


Рис. 4.14. Перерозподіл рідин в компартментах тіла під впливом атмосферного тиску

На рис. 4.14 показано об'єми рідини у внутрішньоклітинному (VC) та міжклітинному (VI) просторах, крові в ССС (Vs). Видно, що об'єм ССС змінюється в межах 1 л, що може викликати суттєві реакції організму, хоча при цьому артеріальний тиск залишається практично незмінним завдяки роботі фізіологічних регуляторів.

Для дослідження ролі перерозподілу рідини в реакції гемодинаміки на зміни АТ проведено моделювання з включеним та відключеним перерозподілом рідин. Значення артеріального тиску (Pa) та ЧСС (F) в таких експериментах показано на рис. 4.15. Пунктирними лініями показано значення за відсутності перерозподілу рідин (ЗС – закрита система), суцільними показано значення при наявності такого перерозподілу (ВС – відкрита система). Видно, що для закритої системи спостерігається дещо більша зміна артеріального тиску, що не підтверджується в реальних спостереженнях. При цьому підтримка артеріального тиску та інших показників гемодинаміки вимагає більшого напруження регуляторних механізмів, що проявляється в більших В то же час при наявності

перерозподілу рідин підтримується практично нормальне значення артеріального тиску та інших показників гемодинаміки при менш значному напруженні регуляторних механізмів.

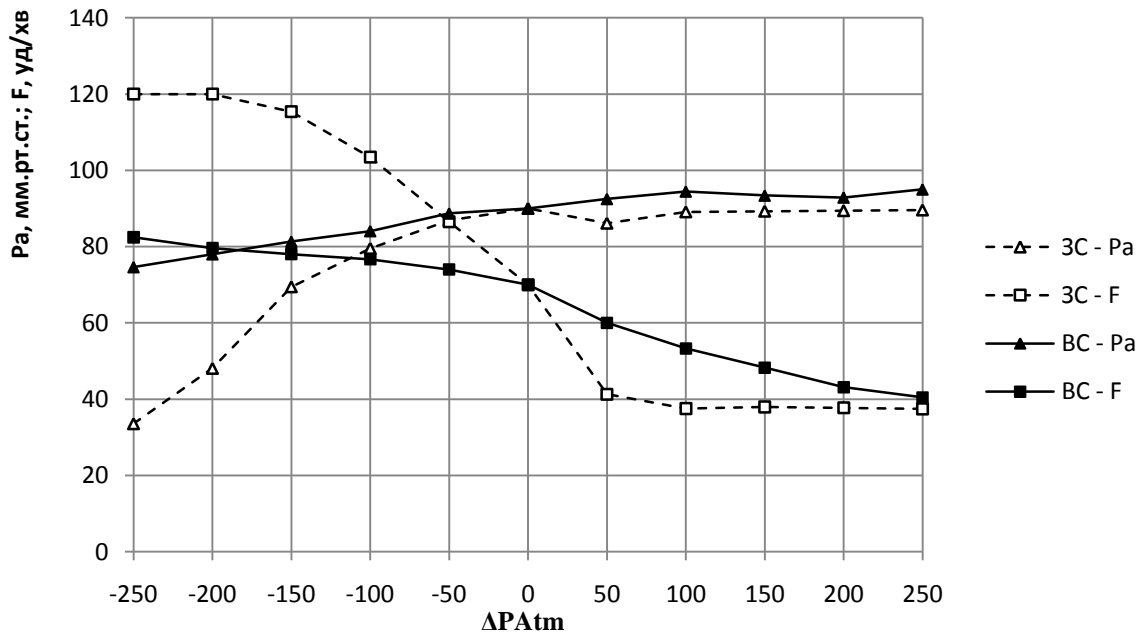


Рис. 4.15. Вплив рівня атмосферного тиску на артеріальний тиск (P_a) та ЧСС (F) при наявності перерозподілу рідин (BC) та без перерозподілу (ЗС)

Динаміка перерозподілу рідин та кількісні значення об'ємів перерозподілених рідин визначаються розподілом параметрів передачі тиску всередину тканин. Точних експериментальних даних для таких параметрів на сьогодні немає. Теоретичні дослідження дали можливість стверджувати, що перерозподіл рідин в організмі відіграє значну роль в підтримці показників гемодинаміки на нормальному рівні при змінах атмосферного тиску.

Таким чином, проведені дослідження показує, що під впливом порушуючого фактору в вигляді змін АТ відбувається перерозподіл рідини в клітинному та міжклітинному просторах з подальшим переходом її в лімфатичну систему. По лімфатичному потоку рідина переходить в магістральну венозну систему і збільшує приток до серця, на що остання відповідає згідно закону Старлінга зростанням серцевого вибросу. Це викликає подразнення барорецепторів дуги аорти та синокаротидної зони із

відповідною зміною тону судин і перерозподілом кровотоку в областях тіла.

Перерозподіл кровотоку призводить до найбільш виразних проявів з боку центральної нервової системи в вигляді порушень самопочуття, головного болю та ін. Водночас на зміну кровотоку реагує ниркова система виведенням збитку рідини. Після проходження цього перехідного періоду настає встановлений режим на рівні, відповідному зміненому АТ. Це демонструє, що вимірювання лише артеріального тиску недостатньо точно описує стан організму в умовах екзобародинаміки.

4.6. Висновки по розділу

Першим кроком для забезпечення адекватності моделі був вибір констант математичних моделей фізіологічних систем. При цьому використовувались як налаштування базових моделей так і відомості з джерел літератури. Представлені математичні моделі описують фізичні процеси, тому при правильному підборі констант можна стверджувати, що модель буде відтворювати процеси у реальному об'єкті за вибраних припущень та обмежень. Другим кроком була перевірка критерію Марчука, що дає формальне обґрунтування адекватності моделі.

Ряд модельних експериментів дозволив показати, що для базових ситуацій модель дає результати, які відповідають опублікованим в літературі даним. При цьому не можна говорити про похибку обчислень, так як особливістю організму людини є те, що будь яке навантаження викликає кількісно різні реакції як для різних людей, так і для однієї людини. Це пов'язано зі складністю організму людини і наявністю великої кількості не вимірюваних і, можливо, поки не відомих характеристик, внаслідок чого неможливо забезпечити однакові умови двох експериментів. Тому прийнятним результатом вважається те, що модель показує правильні якісні зміни, а кількісні значення лежать у визначених в літературі межах реакцій здорової людини.

Моделювання проходження атмосферних фронтів показало, що перерозподіл рідини в організмі дійсно виникає як реакція на зміни тиску, і такий перерозподіл суттєво впливає на зміни параметрів гемодинаміки. Так, збільшення об'єму крові у судинній системі під час збільшення тиску призводить до підвищення тиску крові в судинах паралельно з зовнішнім тиском, таким чином підтримується нормальний трансмуральний тиск. Саме трансмуральний тиск вимірюється в сучасній медицині, і модель пояснює яким чином підтримується рівень трансмурального тиску незалежно від рівня атмосферного тиску. Але, перехід рідини між системами організму є повільним, і динаміка цього переходу і пов'язаних коливань артеріального тиску може пояснити чутливість певних груп населення до швидких змін атмосферного тиску.

Основні результати розділу опубліковані в [9, 10, 11, 12, 108, 112].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Вивчення впливу атмосферного тиску на живому організмі в клінічних та експериментальних умовах дуже складне і, внаслідок цього явно недостатнє. В зв'язку з багатофакторністю реакцій організму на впливи зовнішнього середовища перспективним визнається дослідження таких впливів на відповідних моделях. В доступній вітчизняній та іноземній літературі не знайдено сповіщань про створення таких моделей. Дослідження почато з висунення гіпотези про провідний фактор в ланцюзі подальших реакцій. Таким фактором обрано пряму дію змін атмосферного тиску на тканини організму, перш за все поверхневі [12]. Згідно такої гіпотези відбувається перерозподіл рідких середовищ з переміщенням їх частини в оточуючі лі тканини та навпаки. Зміни кількості крові у судинній системі призводять до змін тисків та серцевого викиду, що активують реакцію барорецепторних зон, спрямовану на зміну судинного тону [10].

Для моделювання цих процесів створена програма, яка включає в вигляді модулів математичні моделі фізіологічних систем, які приймають участь в цьому процесі. Програма керування об'єднує модулі і забезпечує обмін інформацією між ними. В якості екзогенного порушуючого фактора вводились позитивні та від'ємні зміни АТ. СПМК інтегрує в собі моделі судинної системи, серця, нирок, рідких середовищ організму, барорецепторної регуляції гемодинаміки [9]. Для функціонування МФС в якості єдиної системи проведена адаптація окремих моделей з деяким спрощенням розрахунків, виходячи з мети та завдань дослідження. Оскільки подібної системи не існує, перевірку її адекватності проведено по окремим модулям, а також за набором тестових ситуацій. Виявлено, що порівняння реакцій ССС на зменшення притоку крові до серця достатньо корелює з даними клінічних спостережень при крововтраті. Реакція видільної системи також корелює з даними існуючих моделей [109].

Проведені по створеній програмі дослідження реакцій організму на атмосферні впливи підтвердили гіпотезу про те, що динаміка атмосферного тиску породжує перерозподіл рідини в клітинному, міжклітинному просторах, лімфатичній системі, модулюючи ефекти серцево-судинної системи та нирок [109].

Запропоновано підхід до реалізації комплексу, який полягає в оформленні кожної моделі як окремого програмного модулю з реалізацію заданого визначеного інтерфейсу. Це дозволяє забезпечити зручне та ефективно поєднання математичних моделей окремих підсистем в єдиний комплекс і водночас не накладає обмежень на засоби налаштування та аналізу результатів дослідження [101].

Система реалізована у вигляді комплексу програм для ПК під управлінням ОС Windows, складається з програми керування та набору модулів з описом математичних моделей [11]. СПМК може бути застосований фізіологом дослідником заміщення натуральних експериментів їх комп'ютерною симуляцією, а також в демонстраційно-навчальних цілях. Модель може бути використана для вивчення ролі впливу інших факторів зовнішнього середовища шляхом додавання нових математичних моделей. Описана технологія дозволяє робити таке розширення шляхом створення додаткових модулів без суттєвих змін у існуючому математичному та програмному забезпеченні.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі дано нове вирішення актуальної науково-практичної задачі побудови програмного моделювального комплексу для комплексного дослідження гемодинаміки людини в умовах змін атмосферного тиску (АТ) з урахуванням екскреторної функції нирок, барорецепторної регуляції гемодинаміки, перерозподілу рідин між ССС, міжклітинним і внутрішньоклітинним просторами та лімфатичною системою.

1. Розроблена математична модель гемодинаміки людини з урахуванням перерозподілу рідин в організмі, барорецепторної регуляції кровообігу і екскреторної функції нирок дозволяє досліджувати кількісну реакцію гемодинаміки та динаміки рідин організму людини на зміни зовнішнього атмосферного тиску.

2. Розроблений спеціалізований комп'ютерний моделювальний комплекс дозволяє проводити комп'ютерну симуляцію реакцій гемодинаміки здорової людини на зміни атмосферного тиску навколо всього тіла або його частин, на ортостатичне навантаження та на зміни об'єму крові, що дає можливість вивчати роль перерозподілу рідин та механізмів фізіологічної регуляції в компенсації негативних ефектів зовнішніх впливів.

3. Модифіковані шляхом урахування впливу змін зовнішнього атмосферного тиску на організм математичні моделі фізіологічних систем дали можливість досліджувати вплив атмосферного тиску на гемодинаміку і перерозподіл рідин в організмі людини.

4. Встановлено, що статична незалежність рівня артеріального тиску від рівня атмосферного тиску є результатом зміни об'єму крові на основі взаємодії біофізичних і фізіологічних механізмів.

5. Причиною чутливості серцево-судинної системи до змін атмосферного тиску є нерівномірність передачі екстрасудинного тиску всередину організму у зв'язку з неоднорідністю еластичних властивостей

тканин і порожнин, в яких розташовані дані судини, що викликає появу додаткових градієнтів тиску в ССС.

6. Розроблена програмна технологія моделювання гемодинаміки, яка базується на декомпозиції математичної моделі на ряд моделей окремих фізіологічних систем, які описуються у вигляді незалежних програмних модулів та взаємодіють через встановлений формальний програмний інтерфейс, дозволила інтегрувати в єдиний дослідницький комплекс кількісні моделі фізіологічних систем і механізмів суттєво різної динаміки.

7. Програмно-моделювальний комплекс передбачає урахування інших систем і механізмів впливу зовнішніх факторів на гемодинаміку людини шляхом створення та підключення додаткових моделей, що дозволяє розширювати його дослідницький потенціал без змін в технології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mukamal K. Weather and air pollution as triggers of severe headaches / Mukamal K., Wellenius G., Suh H., Mittleman M. // *Neurology*. – 2009. – Vol.72. – p.922-927.
2. Prince P.B. The effect of weather on headache / Prince P.B., Rapoport A.M., Sheftell F.D. [et.al.] // *Headache*. – 2004. – №44. – P.596-602.
3. Jamison R.N. Weather changes and pain: perceived influence of local climate on pain complaint in chronic pain patients / Jamison R.N., Anderson K.O., Slater M.A. // *J Rheumatol*. – 2002. – №29(2). – p.335-338.
4. Сашурин А.Д. Современная геодинамика и техногенные катастрофы / Сашурин А.Д. // Межд. конф. "Геомеханика в горном деле - 2002": сб. докладов, Екатеринбург, Игд УрО РАН, 19-21 ноября 2002. – Е.:2002.
5. Crampin E. J. Computational physiology and the physiome project. / Crampin E. J., Halstead M., Hunter P. [et.al.]// *Physiology*. – 2005. – Vol.20. – P.316–325.
6. Hunter P. A Strategy for Integrative Computational Physiology / Hunter P., Nielsen P. // *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. – 2005. – Vol.289. – P.114-130.
7. Григорян Р.Д. Компьютерное моделирование физиологических процессов обеспечения деятельности человека: концепция и перспективы / Р.Д. Григорян // *Проблемы программирования*. – 2003. – №1. – С.57–67.
8. Grygoryan R.D. A virtual multi-cellular organism with homeostatic and adaptive properties / Grygoryan R.D., Hargens A.R. // *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials*. – 2008. – №5. – P.261.
9. Григорян Р.Д. Программный имитатор сердечно-сосудистой системы человека на основе ее математической модели / Р.Д. Григорян, П.Н. Лиссов // *Проблемы програмування*. – 2004. – №4. – С.100-111.
10. Григорян Р.Д. Программно-моделирующий комплекс для теоретических исследований взаимодействия физиологических систем человека /

- Р.Д. Григорян, К.Л. Атоев, П.Н. Лиссов, А.А. Томин // Проблемы програмування. – 2006. – №1. – С.79-92.
11. Григорян Р.Д. Специализированный программно-моделирующий комплекс «PHYSIOLRESP» / Р.Д. Григорян, П.М. Лиссов, Т.В. Аксенова, А.Г. Мороз // Проблемы програмування. – 2009р. – №2. – С.67-82.
 12. Григорян Р.Д. Математическое моделирование динамики жидких сред организма в условиях экзобародинамики / Р.Д. Григорян, П.М. Лиссов // Доповіді Академії Наук України. – 2009р. – №9. – С.48-55.
 13. Grygoryan R.D. Internal originators of functions fluctuations in multi-cellular organism / Grygoryan R.D., Lissov P.N. // Bioelectromagnetics (Current concepts), Springer. – 2006. – P.423-430.
 14. Grygorian R. Producer-user relationships between living cells as a basis of natural control systems self-organization / Grygorian R.D., Lissov P.M. // PDMU-2005: conference works, 12-17 September 2005. – 2005. – P.27-28.
 15. Atoeyev K.L. Global change and healthcare challenges: information system for adaptiveness to environmental impacts and healthcare assessment / K.L. Atoeyev, R.D. Grygoryan, P.N. Lissov, A.A. Tomin // Society For Risk Analysis Annual Meeting, 2005. – P.15.
 16. Григорян Р.Д., Аксенова Т.В. Моделирование реагирования организма на экзогенные воздействия / Р.Д. Григорян, Т.В. Аксенова // Кибернетика и системный анализ. – 2008. – № 1. – С.127–135.
 17. McAlindon T. Changes in barometric pressure and ambient temperature influence osteoarthritis pain. / McAlindon T., Formica M., Schmid C.H., Fletcher J. // American Journal of Medicine. – 2007. – №120(5) – P.429-434.
 18. McArdle W.D. Essentials of Exercise Physiology: 2nd Edition / McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 767р.
 19. Lu K. A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva maneuver / Lu K., Clark J., Ghorbel F. [et.al.] // American Journal of

- Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2001. – Vol.281 – P.2661–2679.
20. Hemalatha K. Valsalva Maneuver for the Analysis of Interaction Hemodynamic / Hemalatha K., Manivannan M. // 2010 Int. Conf. on Recent Trends in Information, Telecommunication and Computing, 12-13 March 2010, India. – 2010.
21. Strusberg I. Influence of weather conditions on rheumatic pain / Strusberg I., Mendelberg R.C., Serra H.A., Strusberg A.M. // Journal of Rheumatology. – 2002. – №29(2). – P.335-338.
22. Онопчук Ю.Н. Методы математического моделирования и управления в теоретических исследованиях и решении прикладных задач спортивной медицины и физиологии / Ю.Н. Онопчук, А.Г. Мисюра // Спортивна Медицина. – 2008. – №1. – С.181-188.
23. Грабова Н.И. Математические модели гипометаболизма как механизма стабилизации функционального состояния человека / Н.И. Грабова, Ю.Н. Онопчук, В.И. Портниченко // Компьютерная математика. – №1. – 2009. – С.120-129.
24. Горго Ю. П. Барорецепция как фактор адаптации к действию слабых флуктуаций атмосферного давления: материалы V міжнар. конгресу "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине" (Санкт-Петербург, 29.06 - 03.07.2009)/ Ю. П. Горго, Л.А. Дидык, В.Б. Богданов // Института Международных Образовательных Программ СПбГПУ. – СПбГПУ, 2009. – С.54.
25. Горго Ю.П. Влияние флуктуаций атмосферного давления в дальнем инфразвуковом диапазоне на болезни системы кровообращения: материалы VII Міжнар кримської конф. "Космос і біосфера" (м.Судак, 1-6 жовтня 2007)/ Ю.П. Горго, Л.А. Дидык, С.А. Мамилов // Крымская астрофизическая обсерватория МОН Украины. – Судак, 2007. – С.144.

26. Ejaz T. The high zero-flow pressure phenomenon in coronary circulation: a simulation study / Ejaz T., Takemae T., Kosugi Y., Hongo M. // *Frontiers of Medical and Biological Engineering*. – 2002. – №11. – P.335-340.
27. Kresh Y. Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics / Kresh Y., Fox M., Brockman S., Noordergraaf A. // *American Journal of Physiology*. – 1990. – №258. – P.262-276.
28. Schreiner W. Simulation of coronary circulation with special regard to the venous bed and coronary sinus occlusion / Schreiner W., Neumann F., Mohl W. // *Journal of Biomedical Engineering*. – 1990. – №12. – P.429-443.
29. LaCourse J.R. Simulations of arterial pressure pulse using a transmission model / LaCourse J.R., Mohankrishnan G., Sivaprasad K. // *Journal of Biomechanics*. – 1986. – №19. – P.771-780.
30. Sud V.K. Analysis of blood flow through a model of the human arterial system under periodic body acceleration / Sud V.K., Sekhon G.S. // *Journal of Biomechanics*. – 1986. – №19. – P.929-941.
31. Jager G. Oscillatory flow impedance in electrical analog of arterial system: representation of sleeve effect and non-Newtonian properties of blood / Jager G., Westerhof N., Noordergraaf A. // *Circulation Research*. – 1965. – №16. – P.121-133.
32. Porenta G. A finite element model of blood flow in arteries including taper, branches, and obstructions / Porenta G., Young D., Rogge D. // *Journal of Biomechanics*. – 1986. – №108. – P.161-167.
33. Wang J. Incremental network analogue model of the coronary arteries / Wang J., Tie B., Welkowitz W. [et.al.] // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 1989. – №27. – P.416-422.
34. Rideout V. Computer simulation study of the pulmonary circulation / Rideout V., Katra J. // *Simulation*. – 1969. – №12. – P.239-245.
35. Jaron D. Cardiovascular model for studying impairment of cerebral function during +Gz stress / Jaron D., Moore D., Chu C. // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 1984. – №55. – P.24-31.

36. Zagzoule M. A global mathematical model of the cerebral circulation in man / Zagzoule M., Mark-Verges J. // *Journal of Biomechanics*. – 1986. – №19. – P.1015-1022.
37. Stettler J. Theoretical analysis of arterial hemodynamics including the influence of bifurcations. Part I: mathematical models and prediction of normal pulse patterns / Stettler J., Niederer P., Anliker M. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2002. – №30. – P.612-623.
38. Shim E.B. Mathematical modeling of cardiovascular system dynamics using a lumped parameter method / Shim E.B., Sah J.Y., Youn C.H. // *Japanese Journal of Physiology*. – 2004. – №54. – P.545-553.
39. Hardy H.H. A digital computer model of the human circulatory system / Hardy H.H., Collins R.E., Calvert R.E. // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 1982. – №20. – P.550-564.
40. Boyers D.G. Simulation of the human cardiovascular system: a model with normal responses to change of posture, blood loss, transfusion, and automatic blockade / Boyers D.G., Cuthberston J.G., Leutscher J.A. // *Simulation*. – 1972. – №18. – P.197-205.
41. Li X. Simulation study of the cardiovascular functional status in hypertensive situation / Li X., Bai J., Cui S., Wang S. // *Computers in Biology and Medicine*. – 2002. – №32. – P.345-362.
42. Masuzawa T. Cardiovascular simulation using a multiple modelling method on a digital computer-simulation of interaction between the cardiovascular system and angiotensin II / Masuzawa T., Fukui Y., Smith N.T. // *J. Clin. Monit. and Computing*. – 1992. – №8. – P.50-58.
43. Shim E.B. Computational modeling of the cardiovascular system after Fontan procedure / Shim E.B., Heldt T., Kamm R.D. [et.al.] // *Lecture notes in computer science*. – 2002. – №2526. – P.105-114.
44. White R.J. Fundamentals of lumped compartment modeling of the cardiovascular system / White R.J., Fitzjerald D.G., Croston R.D. // *Advances in Cardiovascular Physics*. – 1983. – P.162-184.

45. Guyton A.C. Some problems and solutions for modelling overall cardiovascular regulation / Guyton A.C., Coleman T.C., Manning B.D. // *Mathematical Biosciences*. – 1984. – №4. – P.141-155.
46. Avolio A.P. Multi-branched model of the human arterial system / Avolio A.P. // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 1980. – №18. – P.709-718.
47. Xiao X. Model-based assesment of cardiovascular health from nonivasive measurements / Xiao X., Ozawa E.T., Huang Y., Kamm R.D. // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2002. – №30. – P.612-623.
48. Thomas J.D. Physical and physiological determinants of pulmonary venous flow: numerical analysis / Thomas J.D., Zhou J., Greenberg N. [et.al.] // *American Journal of Physiology*. – 1997. – №272. – P.2453-2465.
49. Braakman R. A dynamic nonlinear lumped parameter model for sceletal muscle circulation / Braakman R., Sipkema P., Westerhof N. // *Annals of Biomedical Engineering*. – 1989. – №17. – P.593-616.
50. Abram S. Quantitative Circulatory Physiology: an integrative mathematical model of human physiology for medical education / Abram S., Hodnett B., Summers R. [et.al.] // *Advances in Physiology Education*. – 2007. – №31. – P.202-210.
51. J., Kropf. An Identifiable Model for Dynamic Simulation of the Human Cardiovascular System / Kropf J., Wibmer M., Wassertheurer S., Krocza J. // *Eurosim: Proceedings*. – Paris, 2004.
52. Grodins F.S. Integrative cardiovascular physiology: A mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics / Grodins F.S. // *Quarterly Review of Biology*. – 1959. – №34. – P.93-116.
53. Амосов Н.М. Теоретическое исследование физиологических систем. Математическое моделирование / Н.М. Амосов, Б.Л. Палец, Б.Т. Агапов [та. ін.] / Київ: Наукова думка – 1977. – 246с.
54. Karamanoglu M. Functional origin of reflected pressure waves in a multibranched model of the human arterial system / Karamanoglu M.,

- Gallagher D.E., Avolio A.P. [et.al.] // American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology. – 1994. – №267. – P.1681-1688.
55. Sunagawa K. Models of ventricular contraction based on time-varying elastance / Sunagawa K., Sagawa K. // Critical Reviews in Biomedical Engineering. – 1982. – №7. – P.193-228.
56. Campbell K. A pulsatile cardiovascular model for teaching heart-blood vessel interaction / Campbell K., Zeglen M., Kagehiro T., Rigas H. // Physiologist. – 1982. – №25. – P.155-162.
57. Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model / Ursino M. // American Journal of Physiology. – 1988. – №275. – P.1733-1747.
58. Heldt T. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress / Heldt T., Shim E.B., Kamm R.D., Mark R.G. // Journal of Applied Physiology. – 2002. – №92. – P.1239-1254.
59. Mirsky I. Elastic properties of miocardium: a quantitative approach with physiological and clinical applicatopns / Mirsky I. // Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. – 1979. – P.497-531.
60. Dell'Italia L. Application of a time-varying elastance model of right ventricular performance in man / Dell'Italia L., Walsh R. // Cardiovascular Research. – 1988. – №22. – P.864-874.
61. Senzaki H. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: a new method with the potential for non-invasive application / Senzaki H., Chen C., Kass D. // Circulation. – 1996. – №94. – P.2497-2506.
62. Quantitative Circulatory Physiology. User's guide.
<http://www.biosim.com/usersguide/usersguide.html>.
63. Ursino M. A mathematical model of the carotid baroregulation in pulsating conditions / Ursino M. // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1999. – №46. – P.382-392.

64. Ursino M. Prediction of solute kinetics, acid-base status, and blood volume during profiled hemodialysis / Ursino M., Coli L., Brighenti C. [et.al.] // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2000. – №28. – P.204-216.
65. Melchior F. Mathematical modeling of human cardiovascular system for simulation of orthostatic response / Melchior F., Srinivasan R., Charles J. // *American Journal of Physiology*. – 1992. – №262. – P.1920-1933.
66. Coli L. Evaluation of intradialytic solute and fluid kinetics. Setting up a predictive mathematical model / Coli L., Ursino M., DePascalis A. [et.al.] // *Blood Purification*. – 2000. – №18. – P.37-49.
67. Coli L. Clinical use of profiled hemodialysis / Coli L., Bonomini M., LaManna G. [et.al.] // *Artificial organs*. – 1998. – №22. – P.724-730.
68. Beneken J. A physical approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular system. / Beneken J., DeWitt B. // *Physical bases of circulatory transport: regulation and exchange*. – 1969. – P.1-45.
69. Snyder M. Computer simulation studies of the venous circulation / Snyder M., Rideout V. // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 1969. – №16. – P.325-334.
70. Luo X. A numerical simulation of unsteady flow in a 2-D collapsible channel / Luo X., Pedley T. // *Journal of Fluid Mechanics*. – 1996. – №314. – P.191-225.
71. Shim E.B. Numerical Simulation of steady flow in a compliant tube or channel with tapered wall thickness / Shim E.B., Kamm R. // *Journal of Fluids and Structures*. – 2002. – №16. – P.1009-1027.
72. Thomas J.D. Physical and physiological determinants of pulmonary venous flow: numerical analysis / Thomas J.D., Zhou J., Greenberg N. [et.al.] // *American Journal of Physiology*. – 1997. – №272. – P.2453-2465.
73. Rothe C. Cardiovascular interactions: an interactive tutorial and mathematical model / Rothe C., Gersting J. // *Advances in physiology education*. – 2002. – №26. – P.98-110.

74. DeBoer R. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model / DeBoer R., Karemaker J., Stracke J. // *American Journal of Physiology*. – 1987. – №253. – P.680-689.
75. Melchior F. Mathematical modeling of human cardiovascular response to lower body negative pressure / Melchior F., Srinavasan R., Clere J. // *Physiologist*. – 2000. – №35. – P.204-205.
76. Григорян Р.Д. Регуляция гемодинамики при ортостатических воздействиях (математическое моделирование и экспериментальные исследования): дис. кандидата биол. наук: 05.13.09 / Григорян Рафик Давидович. – К., 1983. – 212 с.
77. Григорян Р.Д. Основы математической теории и имитационные исследования барорефлекторной регуляции гемодинамики // Дисс. Докт. биол. наук. – Киев, 1992. – 202 с.
78. Агаджанян Н.А. Основы физиологии человека / Н.А. Агаджанян; Москва: РУДН, 2001. – 1000с.
79. Почки и гомеостаз в норме и при патологии // Под ред. С.Клара – М.: Медицина, 1987.– 448с.
80. Гжегоцький М.Р. Нирки. Лабораторні методи дослідження / М.Р. Гжегоцький, А.Г. Мисаковець, Ю.С. Петришин [та ін.]; Львів:Світ, 2002. – 88с.
81. Vallon V. Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. / Vallon V. // *News in Physiological Sciences*. – 2003. – Vol.18. – P.169-174.
82. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки // Д.А. Шейман; Москва.: Восточная книжная компания., 1997. – 224 с.
83. Chandhoke P.S. Mathematical model of mass transport throughout the kidney: Effects of nephron heterogeneity and tubular-vascular organization / Chandhoke P.S., Saidel G.M. // *Annals of Biomedical Engineering*. – Vol.9. – 1981. – P.263-301.

84. Waniewski J. Mathematical modeling of fluid and solute transport in hemodialysis and peritoneal dialysis / Waniewski J. // *Journal of Membrane Science*. – 2006. – Vol.274. – P.24-37.
85. Hunter P. The IUPS human physiome project / Hunter P., Robbins P., Noble D. // *European Journal of Physiology*. – 2002. – Vol.44. – p.1-9.
86. Сайт комплексу JSim проекту Physiome [электронный ресурс] // Режим доступа до джерела: <http://nsr.bioeng.washington.edu>.
87. Kolpakov F.A. BioUML – framework for visual modeling and simulation of biological systems / F.A. Kolpakov/ *International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure-Systems Biology: proceedings*. – Novosibirsk, 2002.
88. Simulink Release Notes / [Электронный ресурс]: http://www.mathworks.com/access/helpdesk/help/pdf_doc/simulink/rn.pdf.
89. Finney A. Software Infrastructure for Effective Communication and Reuse of Computational Models / Finney A., Hucka M., Bornstein B.J. [et.al.] // *System Modeling in Cell Biology*. – 2006. – P.369-278.
90. Cuellar A. An Overview of CellML 1.1, a biological model description language / Cuellar A., Lloyd C., Nielsen P. [et.al.] // *Simulation*. – 2003. – Vol.79. – P.740-747.
91. Bassingthwaite J. B. Strategies for the Physiome Project / Bassingthwaite J. B. // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2000. – Vol.28. – P.1043-1058.
92. Колпаков Ф.А. BioUML – компьютерная программа для визуального моделирования биологических и других сложных систем: тезисы IV Всеросс. конф. молодых ученых по матем. моделированию и информ. технологиям (г. Красноярск, 3-5 ноября 2003) / Ф.А. Колпаков // *Институт вычислительного моделирования СО РАН*. – Красноярск, 2003. – С.98.
93. Физиология человека [ред. В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько] – Москва: Медицина, 2007. – 656с.

94. Ермакова И.И. Математическое моделирование процессов терморегуляции у человека / И.И. Ермакова. – Москва: ВИНТИ, 1987. – т.33. – 132 с.
95. Guyton A.C. Circulation: overall regulation / Guyton A.C., Coleman T.C., Grander H.J. // *Annual Review of Physiology*. – 1972. - №6. - P.1072-1114.
96. Attinger E.O. Simulation of the cardiovascular system / Attinger E.O., Anne A. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1966. – №128 – P.810-829.
97. Dagen J. Pulsatile mechanical and mathematical model of the cardiovascular system / Dagen J. // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 1982. – №20. – P.601-607.
98. Croston R.C. Computer model of cardiovascular control system responses to exercise / Croston R.C., Rumel J.A., Kay F.J. // *Journal of Dynamic Systems, Measurement, and Control*. – 1973. – №95. – P.301-307.
99. Noble D. Models of cardiac ventricular action potentials: iterative interaction between experiment and simulation / Noble D., Rudy Y. // *Philosophical Transactions of Royal Society of London*. – 2001. – Vol.359. – P.1127–1142.
100. Григорян Р.Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации / Рафик Давидович Григорян – Киев: Академперіодика, 2004. – 501с.
101. Ліссов П.Н. Технологія створення програмного комплексу для моделювання фізіологічних систем / П.Н. Ліссов // *Проблеми програмування*. – 2008р. – №2-3. – С.770-776.
102. Quarteroni A. Modeling the Cardiovascular System - A Mathematical Adventure: Part I [електронний ресурс] / Quarteroni A. // *SIAM News*. – Vol.34. – №5. – Режим доступу до статті: <http://www.siam.org/pdf/news/547.pdf>.
103. Bassingthwaighte J. B. The Cardiome Project: An integrated view of cardiac metabolism and regional mechanical function / Bassingthwaighte J. B., Qian H., Li Z. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1999. – Vol.471. – P.541-553.

104. McCulloch A. Computational Biology of the Heart: From Structure to Function / McCulloch A., Bassingthwaite J.B., Hunter P.J., Noble D. // Progress in Biophysics and Molecular Biology. – 1998. – Vol.69. – P.151–572.
105. Григорян Р.Д. Математические основы анализа квантовых закономерностей в мультикомпонентных образованиях биологической природы / Р.Д. Григорян // Доклады АН СССР. Сер.: Биофизика. – 1990. – Т.314. – №3. – С.745-748.
106. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англо-русская энциклопедия. 12-е изд. [Электронный ресурс] – 2008. – <http://tryphonov.narod.ru/tryphonov2/terms2/blcpex.htm>.
107. Фолков Б. Кровообращение / Фолков Б., Нил Э. [пер. з англійської]. – Москва: Медицина, 1976. – 463с.
108. Atoyev K. Global change and healthcare challenges: information system for adaptiveness to environmental impacts and healthcare assessment / Atoyev K.L., Grygoryan R.D., Lissov P.N., Tomin A.A.// Society For Risk Analysis Annual Meeting, 2005.
109. Ліссов П.М. Моделювання взаємопов'язаних фізіологічних систем організму людини / П.М. Ліссов // XV Всеукр. наук. конф. СППМІ-2008: тези доповідей. – Львів, 2008. – С.74.
110. Hunter P. Integration from proteins to organs: the IUPS Physiome Project / Hunter P., Smith N., Fernandez J., Tawhai M. // Mechanisms of Ageing and Development. – 2005. – Vol.126. – P.187-192.
111. Коваль В. СКІТ - український суперкомп'ютерний проект / Коваль В., Сергієнко І. // Вісник НАН України. – 2005. – №8. – С.3-13.
112. Лиссов П.Н. Моделирующий комплекс для теоретического исследования гемодинамики человека в условиях экзобародинамики / П.М. Ліссов // I Всеукр. з'їзд "Медична та біологічна інформатика та кібернетика", м.Київ, збірник праць. – 2010. – с.232.
113. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. 3-е изд. / Марчук Г.И. – Москва: Наука. – 1991. – 304с.

114. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. – Москва: Наука. – 2006. – 248с.
115. Григорян Р.Д. Технология имитационного моделирования процессов жизнеобеспечения на клеточном и органном уровнях / Р.Д. Григорян, Е.И. Подласов // Проблемы программирования. – 2004. – №2-3. – С.489-496.
116. Братусь В.Д. Интенсивная терапия в неотложной медицине / В.Д. Братусь, Ю.Н. Бутылин – Київ: Здоров'я. – 1980. – 270с.
117. Воробьев А.И. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулутко, С.А. Васильев – Москва: ГЭОТАР-МЕД. – 2001. – 176с.
118. Конради Г.П. Депонирование крови при системной ортостатической реакции / Г.П. Конради, Л.И. Осадчий // Физиологический журнал СССР. – 1981. – №61. – С.56-63.
119. Tucman J. Effect of different degrees of tilt on cardiac output, heart rate and blood pressure in normal man / Tucman J., Shillingford J. // British Heart Journal. – 1966. – №26. – P.32-39.
120. Катков В.Е. Регуляция кровообращения во время пассивной ортостатической пробы / В.Е. Катков // Кардиология. – 1977. – №2. – С.123-127.
121. W. Wieling. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition / W. Wieling, C. Krediet, N. VanDijk [et.al.] / Clinical Science. – 2007. – №112. – P.157-165.
122. Хаютин В.М. Центральная организация вазомоторного контроля / В.М.Хаютин, Р.С. Сони́на, Е.Б. Лукошкова. – М.:Медицина. – 1977. – 352с.
123. Модин А.Ю. Распределение кровотока в артериях ног человека при ортостазе: роль гидростатического фактора и познотонического напряжения антигравитационных мышц / А.Ю. Модин // Авиакосмическая и экологическая медицина. – №5. – 2004. – С.28-33.

124. Хмелева С.Н. Соотношение некоторых реакций сердечно-сосудистой системы и мышечного тонуса под влиянием гравитационных возмущений у спортсменов: Автореф. дисс. канд. мед. наук. / С.Н. Хмелева. – Пермь, 1971. – 19 с.
125. Темкин И.Б. Физические упражнения и сердечно-сосудистая система / И.Б. Темкин. – Москва: Высшая школа. – 1974. – 126с.
126. Хвиливицкая М.И. Влияние изменения положения тела на количество циркулирующей крови. / М.И. Хвиливицкая, В.Л. Шиллер, А.Г. Плотичина // Вопросы кардиологии и гематологии. – Ленинград. – 1940. – С.193-206.
127. Гурфинкель В.С. Регуляция позы человека / В.С. Гурфинкель, Я.М. Коц, М.М. Шик // Москва. – 1965. – 116с.
128. Asmussen E. The distribution of the blood between the lower extremities and the rest of the body / Asmussen E. // Acta Physiologica Scandinavica. – №5. – 1943. – P.31-38.
129. V. Convertino. Mechanisms of blood pressure regulation that differ in men repeatedly exposed to high-G acceleration / Convertino V. / American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2001. – Vol.280, №4. – P.947-958.
130. Gasiorowska A. Cardiovascular and neurohormonal responses to lower body negative pressure (LBNP): effect of training and 3-day bed rest / Gasiorowska A., Mikulski T., Smorawinski J. [et.al.] / Journal of Physiology and Pharmacology. – 2006. – Vol. 57, №10. – P.85-100.
131. S. Durand. Skin surface cooling improves orthostatic tolerance in normothermic individuals / S. Durand, J. Cui, K. Williams, C. Crandall / American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2004. – Vol.286, №1. – P.199-205.
132. Laszlo Z. Cardiovascular changes during and after different LBNP levels in men / Laszlo Z., Rössler A., Hinghofer-Szalkay H. / Aviation, Space and Environmental Medicine. – 1998. – №69. – P.32-39.

ДОДАТОК А

ЕКРАННІ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ

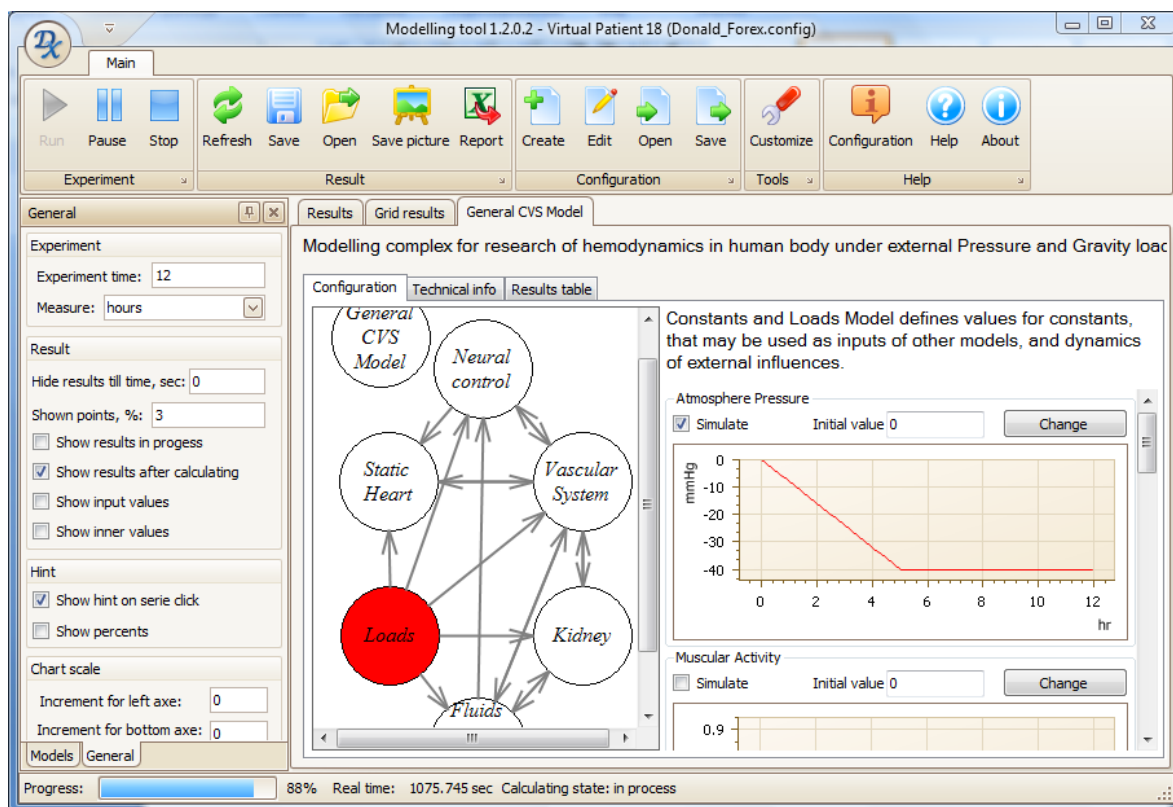


Рис. А.1. Головне вікно програми під час проведення експерименту

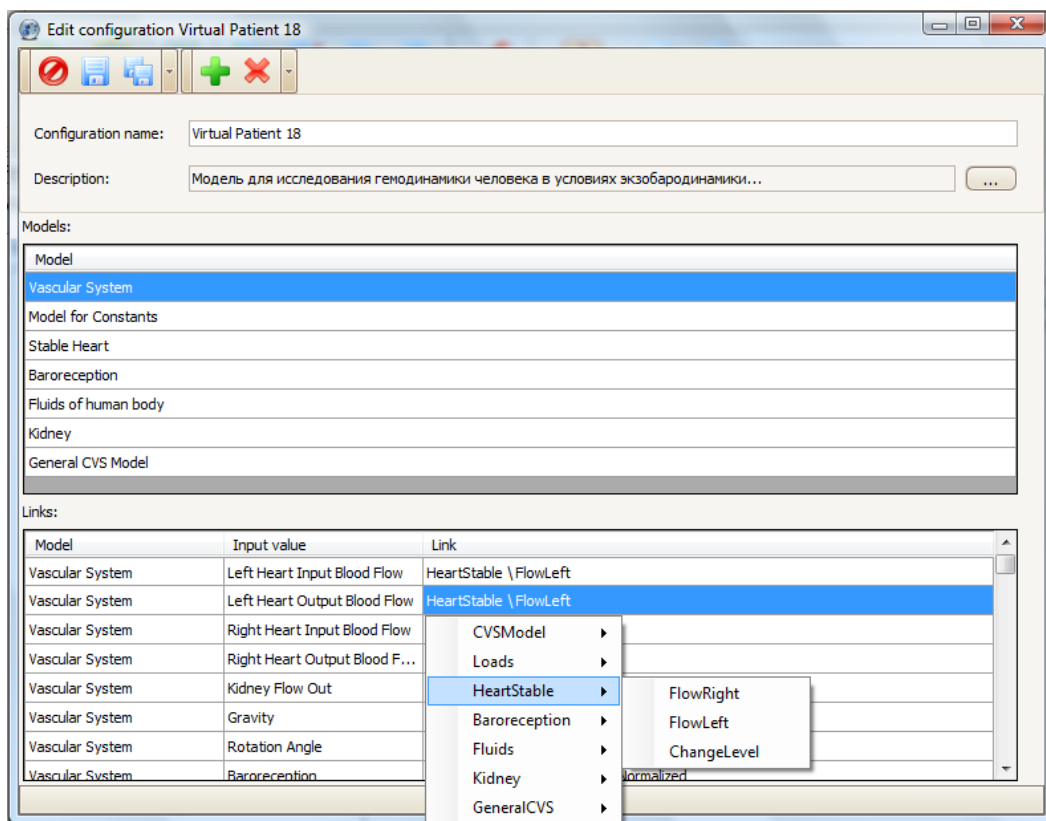


Рис. А.2. Вікно налаштування конфігурації моделі організму

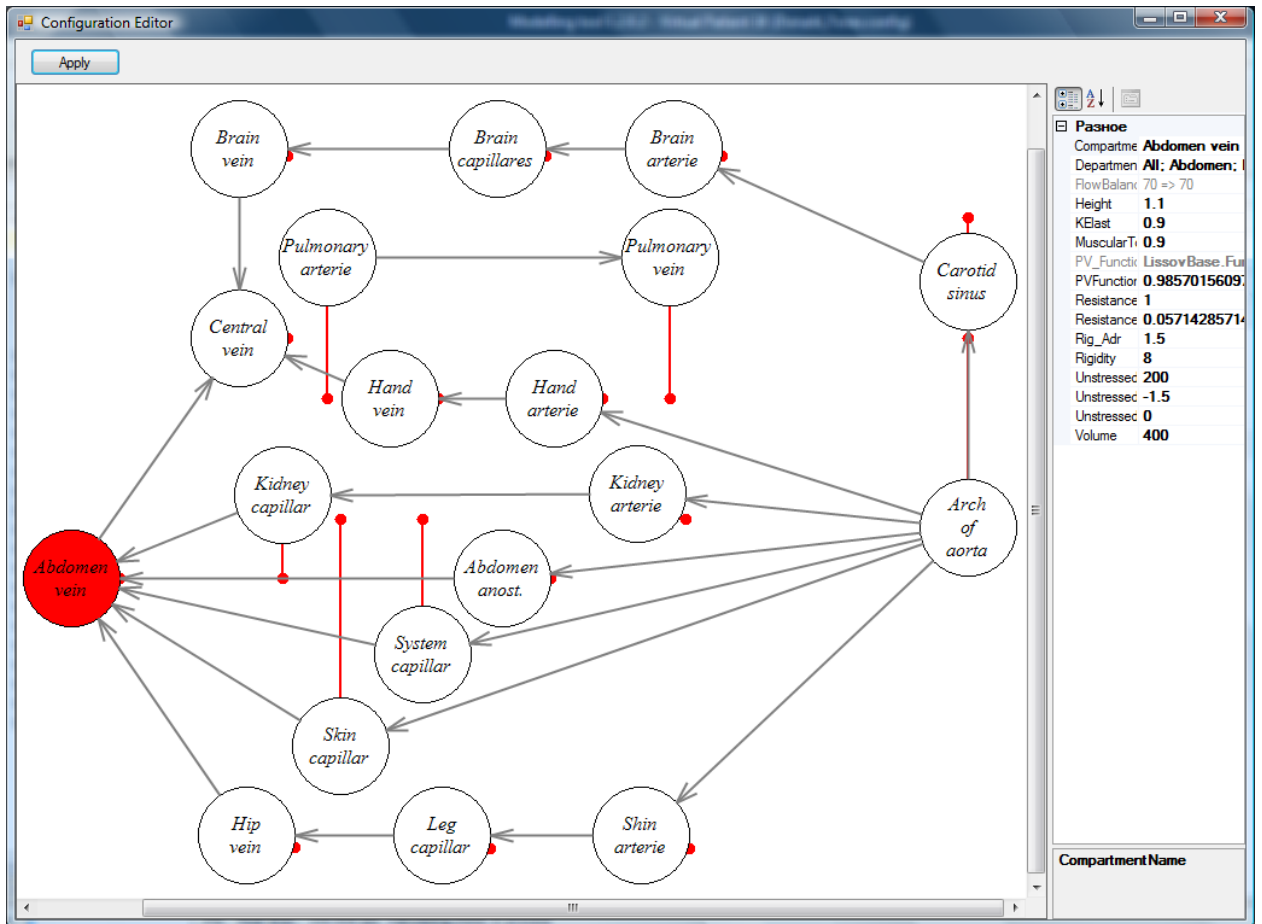


Рис. А.3. Вікно редагування конфігурації судинної мережі

The Modelling tool 1.2.0.2 - Virtual Patient 18 (Donald_Forex.config) window displays a table of model parameters for the vascular system. The table is as follows:

Department	Compartment	Volume	Unstressed	Rigidity	Resistan...	Resistan...	Height	Rig_Adr	Unstress...	Unstress...
All	Arch of aorta	200	75	90	0	1	1.5	5	-5	
All	Central vein	400	200	4	1	0	1.5	0	-0.8	
All; Lungs	Pulmonary ...	250	150	40	0	0.377777...	1.4	1	-1	
All; Lungs	Pulmonary ...	250	150	5	1.0294117...	0	1.4	0.5	-0.5	
All; Head	Carotid sinus	150	75	85	0.5	0.5	1.7	5	-5	
All; Head	Brain arterie	100	50	80	1	5.5	1.8	1	-1	
All; Head	Brain vein	200	100	10	1	0.6	1.8	0.5	-0.5	
All; Hands	Hand arterie	200	100	80	1	7	1.4	2	-2	
All; Hands	Hand vein	400	250	10	1	0.6	1.4	0.8	-0.8	
All; Abdome...	Abdomen a...	250	150	70	4	12.4	1.1	2	-2	
All; Abdome...	Abdomen vein	400	200	8	1	0.0571428...	1.1	1.5	-1.5	
All; Abdome...	Kidney capillar	100	50	25	1	1.0625	1.1	1.5	-1.5	
All; Legs; B...	Hip vein	1100	625	10	1	0.0454545...	0.4	2	-2	
All; Legs; B...	Shin arterie	600	350	80	0.227272727	1.25	0.4	2	-2	
All; Abdome...	System capi...	200	100	25	16.25	4.25	1.2	1	-1	

Рис. А.4. Вікно налаштування параметрів моделі судинної мережі



Рис. А.5. Вікно налаштування функції зовнішнього навантаження

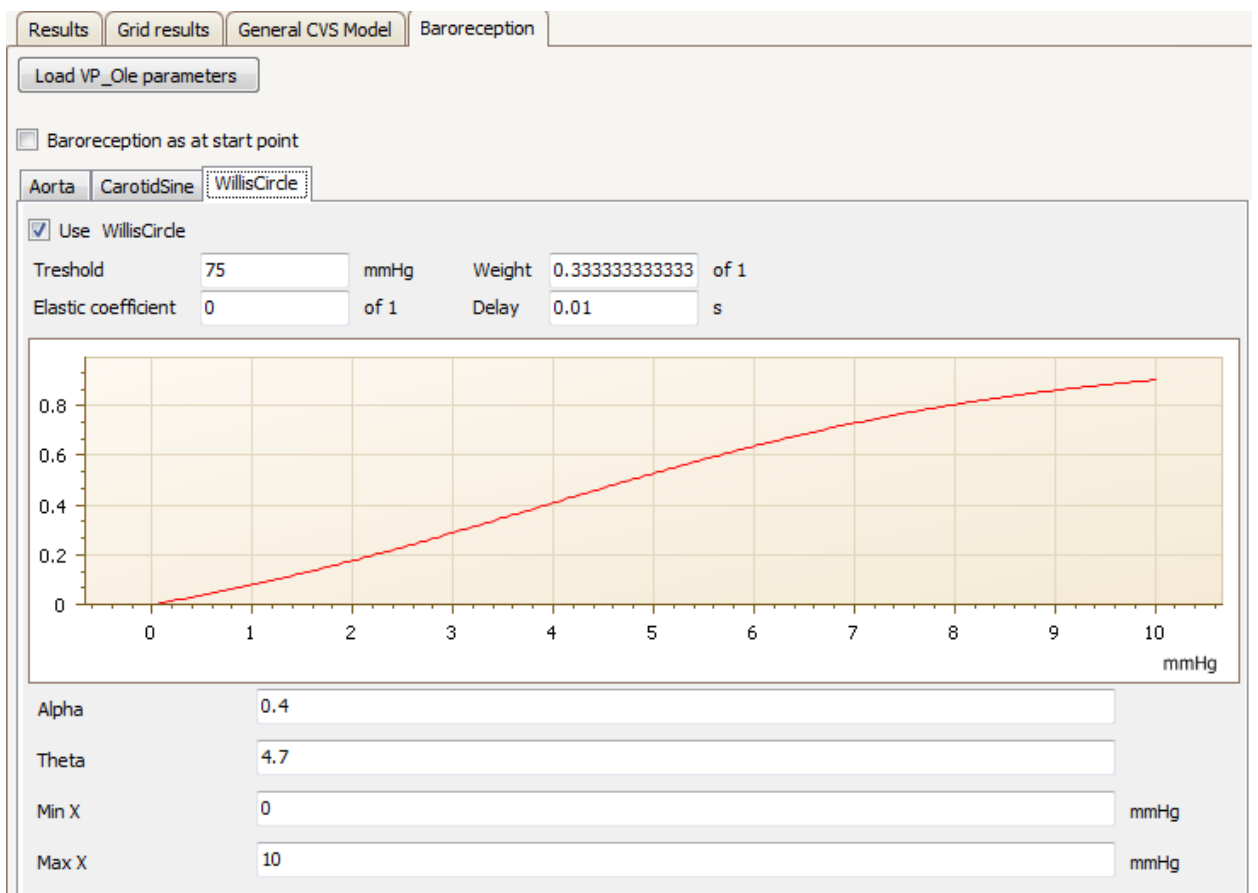


Рис. А.6. Вікно налаштування параметрів моделі нервово-рефлекторної регуляції гемодинаміки

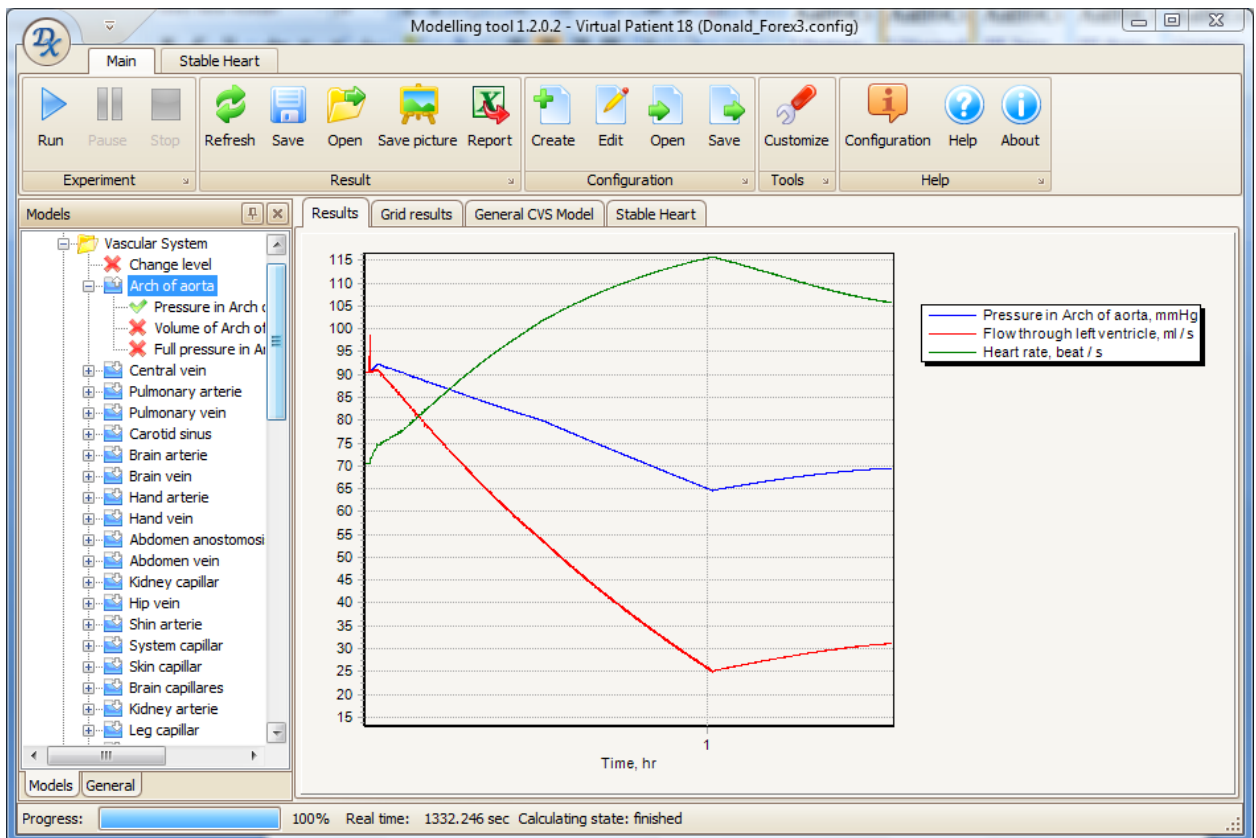
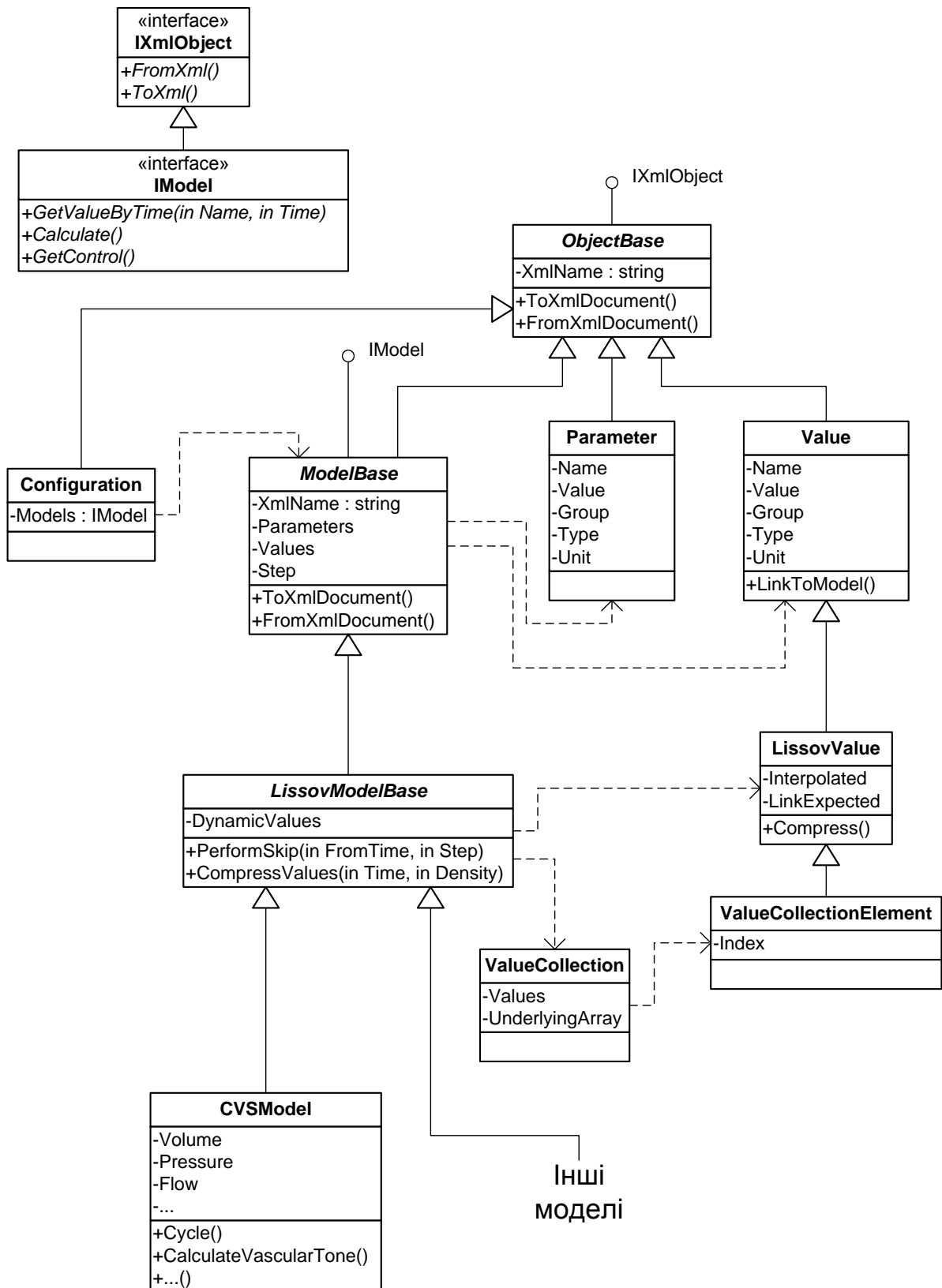


Рис. А.7. Вікно відображення результатів моделювання

ДОДАТОК Б

ДІАГРАМА КЛАСІВ МОДЕЛЮВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ



ДОДАТОК В

БЛОК-СХЕМИ АЛГОРИТМІВ СПМК

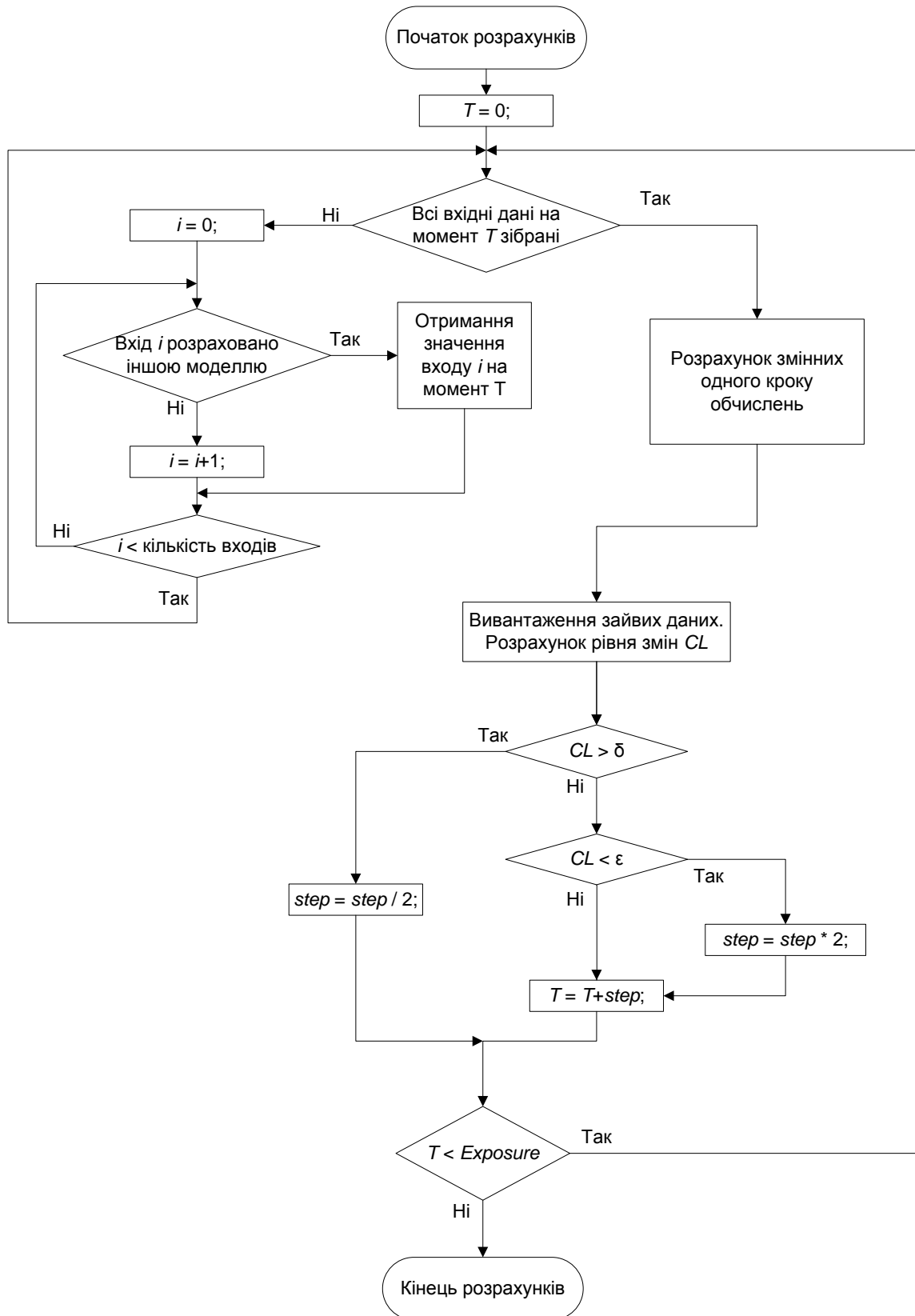


Рис. В.1. Блок-схема алгоритму розрахунку моделі

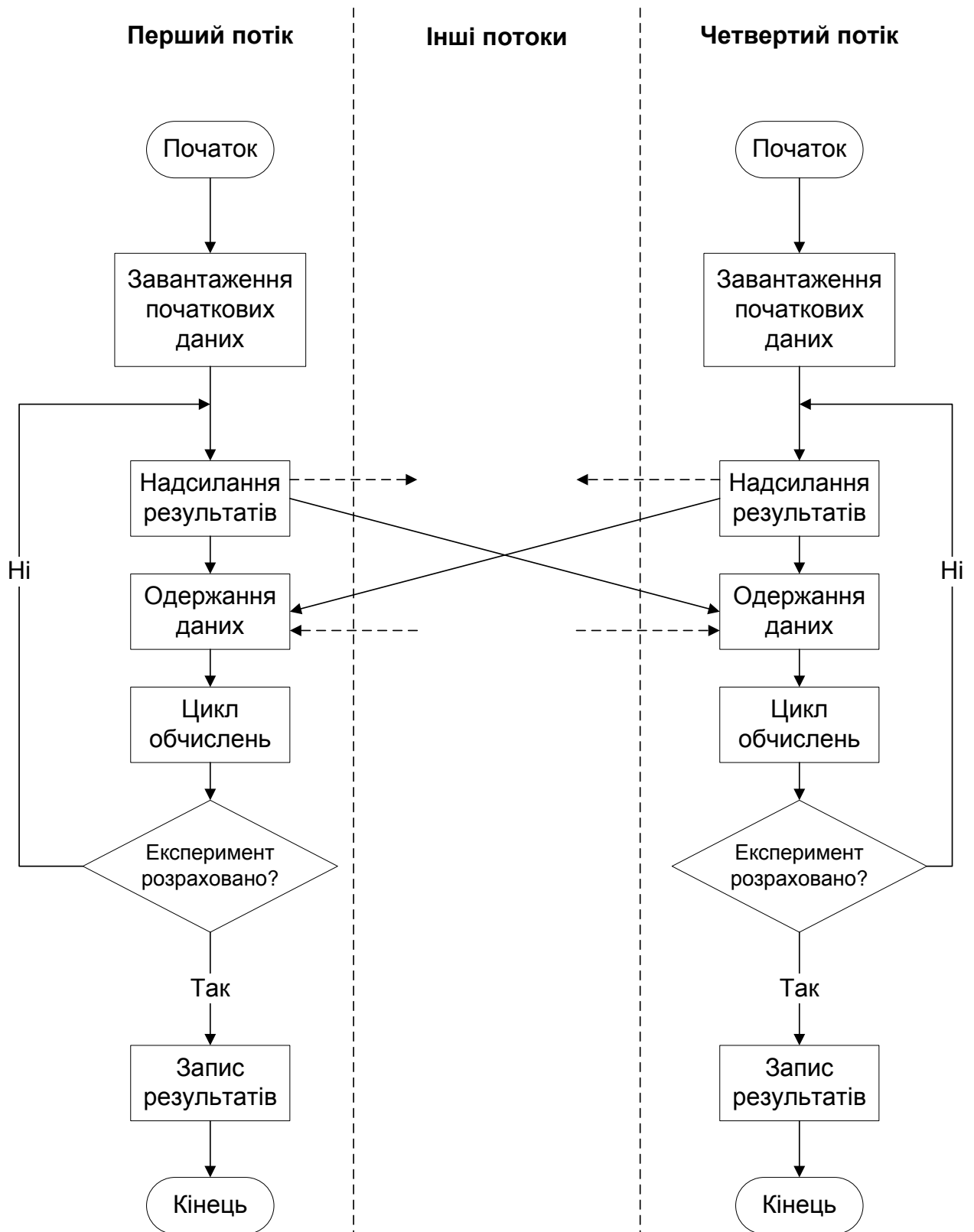


Рис. В.2. Блок-схема алгоритму обчислень і взаємодії потоків при обчисленнях на супер-ЕОМ

ДОДАТОК Г

ЛІСТІНГИ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ ПРОГРАМНОГО МОДЕЛЮВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ

Г.1. Розрахункова частина моделі судинної системи.

```

public override void Cycle()
{
    DateTime othertm = DateTime.Now;
    CalculateHeights(CurrStep);
    CalculatePressuresExternal(CurrStep, CurrStep);
    performance.otherTime += (DateTime.Now - othertm).TotalMilliseconds;
    decimal stepDivider = (decimal)StepDivider.Value;
    if (GetChangeLevel() < StepDividerSkipDelta.Value)
        stepDivider = 1;
    int cs = CurrStep;
    decimal calcstep = Step / stepDivider;
    while (cs < CurrStep + stepDivider)
    {
        DateTime onestepst = DateTime.Now;
        CalculateVascularTone(cs + 1, (double)calcstep, CurrStep);
        OneStep(cs, (double)calcstep, CurrStep);
        performance.onestepWorkTime += (DateTime.Now -
            onestepst).TotalMilliseconds;
        cs++;
    }
    DateTime brtm = DateTime.Now;
    #region Return calculated back in arrays (directly, not through Values)
    if (stepDivider > 1)
    {
        //returnn them back
        Adrenalin.Value[CurrStep + 1] = Adrenalin.Value[cs];
        Acetylcholine.Value[CurrStep + 1] = Acetylcholine.Value[cs];
        Noradrenalin.Value[CurrStep + 1] = Noradrenalin.Value[cs];
        for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
        {
            rigidity[i][CurrStep + 1] = rigidity[i][cs];
            unstressed[i][CurrStep + 1] = unstressed[i][cs];
            resistanceOutput[i][CurrStep + 1] = resistanceOutput[i][cs];

            pressure[i][CurrStep + 1] = pressure[i][cs];
            flow_in[i][CurrStep + 1] = flow_in[i][cs];
            flow_out[i][CurrStep + 1] = flow_out[i][cs];
            volume[i][CurrStep + 1] = volume[i][cs];
        }
    }
    cs = CurrStep;
    #endregion
    performance.backReturnTime += (DateTime.Now - brtm).TotalMilliseconds;
    othertm = DateTime.Now;
    volume[configuration.Kidney][CurrStep + 1] =
        volume[configuration.Kidney][CurrStep + 1]
        - KidneyFlowOut.Value[CurrStep] * (double)Step;
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
    {
        pressure_full[i][CurrStep + 1] = pressure[i][CurrStep + 1] +
            ext_pressure[i][CurrStep]
            - muscularTone[i] * MuscularActivity.Value[CurrStep]; ;
        if (volume[i][CurrStep + 1] < 0.001)
            Log.Write(LogLevel.ERROR, "Volume < 0.001 in [{0}] (equal {1}) at step
                {2}", configuration.CompartmentNames[i], volume[i][CurrStep +
                1].ToString(), cs.ToString());

        if (volume[i][CurrStep + 1] > 5000)
    }
}

```

```

        Log.Write(LogLevel.ERROR, "Volume > 5000 in [{0}] (equal {1}) at step
        {2}", configuration.CompartmentNames[i], volume[i][CurrStep +
        1].ToString(), cs.ToString());
    }
    #region Averages and Totals
    ExternalFlow.Value[CurrStep] = 0;
    for (int j = 0; j < configuration.CompartmentCount; j++)
        ExternalFlow.Value[CurrStep] += flow_external[j][CurrStep];
    ExternalFlow.Value[CurrStep] -= KidneyFlowOut.Value[CurrStep];
    HeartSumFlow.Value[CurrStep + 1] = HeartSumFlow.Value[CurrStep] +
    (RightHeartOutFlow.Value[CurrStep] - RightHeartInFlow.Value[CurrStep]
    + LeftHeartOutFlow.Value[CurrStep] - LeftHeartInFlow.Value[CurrStep]) *
    (double)Step;
#endregion
foreach (var item in configuration.virtualCompartments)
{
    item.Calculate(CurrStep + 1, CurrStep, (double)Step);
}
if (flow_in[configuration.LeftAfterHeart][CurrStep + 1] > 0.001)
    PeripheralResistance.Value[CurrStep + 1] =
        (pressure[configuration.LeftAfterHeart][CurrStep + 1] -
        pressure[configuration.RightBeforeHeart][CurrStep + 1])
        / flow_in[configuration.LeftAfterHeart][CurrStep + 1];
else
    PeripheralResistance.Value[CurrStep + 1] = -1;
CalculateDepartmentVolumes(CurrStep + 1);
performance.otherTime += (DateTime.Now - othertm).TotalMilliseconds;
}
private void OneStep(int cs, double step, int base_input_step)
{
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
    {
        pressure[i][cs + 1] = rigidity[i][cs + 1]
            * pv_functions[i].getValue(volume[i][cs] - unstressed[i][cs + 1]);
    }
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
    {
        for (int j = 0; j < configuration.Links[i].Length; j++)
        {
            int next = configuration.Links[i][j];
            dpres[i][j] = pressure[i][cs + 1] - pressure[next][cs + 1]
                + (height[i][base_input_step + 1] - height[next][base_input_step + 1]) *
                Constants.GRAVITY_TO_MMHG * Gravity.Value[base_input_step]
                + ext_pressure[i][base_input_step] - ext_pressure[next][base_input_step];
            dflow[i][j] = dpres[i][j] / (resistanceOutput[i][cs+1] *
                resistanceInput[next]);
        }
    }
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
    {
        flow_in[i][cs+1] = 0;
        for (int prev = 0; prev < configuration.CompartmentCount; prev++)
        {
            for (int j = 0; j < configuration.Links[prev].Length; j++)
            {
                if (configuration.Links[prev][j] == i)
                    flow_in[i][cs+1] += dflow[prev][j];
            }
        }
        flow_out[i][cs+1] = 0;
        for (int j = 0; j < configuration.Links[i].Length; j++)
        {
            flow_out[i][cs+1] += dflow[i][j];
        }
    }
    double fli = 0;
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
        fli += flow_in[i][cs + 1];
    double flo = 0;
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
        flo += flow_out[i][cs + 1];
}

```

```

if (Math.Abs(fli - flo) > LEAK_PRECISION)
    Log.Write(LogLevel.ERROR, "Leak: {0}", fli - flo);
flow_out[configuration.RightBeforeHeart][cs+1] =
    RightHeartInFlow.Value[base_input_step];
flow_in[configuration.RightAfterHeart][cs+1] =
    RightHeartOutFlow.Value[base_input_step];
flow_out[configuration.LeftBeforeHeart][cs+1] =
    LeftHeartInFlow.Value[base_input_step];
flow_in[configuration.LeftAfterHeart][cs+1] =
    LeftHeartOutFlow.Value[base_input_step];
for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
{
    volume[i][cs+1] = volume[i][cs] +
        (flow_in[i][cs+1] - flow_out[i][cs+1] + flow_external[i][base_input_step]) *
        step;
}
}
private void CalculateHeights(int cs)
{
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
    {
        height[i][cs + 1] = compartmentVertOffset[i] *
            Math.Sin(RotationAngle.Value[cs].ToRadians());
    }
}
private void CalculatePressuresExternal(int to_step, int base_step)
{
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
    {
        ext_pressure[i][to_step] = koeff_elast[i] * PressAtm.Value[base_step]
            + muscularTone[i] * MuscularActivity.Value[base_step];
    }
}
/// <summary>
/// Calculates Rigidity, Unstressed and Resistance of vascular compartments
/// </summary>
private void CalculateVascularTone(int cs, double step, int base_input_step)
{
    double baro = Baroreception.Value[0] +
        (Baroreception.Value[base_input_step] - Baroreception.Value[0]) *
        BaroreceptionSensitivity.Value;
    Adrenalin.Value[cs] = Adrenalin.Value[cs-1] + step *
        (GainAdrenalinBarorec.Value * (1 - baro)
            - DestructionAdrenalin.Value * Adrenalin.Value[cs-1]);
    Noradrenalin.Value[cs] = Noradrenalin.Value[cs - 1] + step *
        (GainNoredrenalinBarorec.Value * baro
            - DestructionNoradrenalin.Value * Noradrenalin.Value[cs - 1]);
    Acetylcholine.Value[cs] = Acetylcholine.Value[cs-1] + step *
        (GainAcetylcholineBarorec.Value * baro
            - DestructionAcetylcholine.Value * Acetylcholine.Value[cs-1]);
    for (int i = 0; i < configuration.CompartmentCount; i++)
    {
        rigidity[i][cs] = rigidity[i][cs - 1] +
            (rigidity_zero[i] * (1 + gain_rigidity_adrenalin[i] *
                (Adrenalin.Value[cs] - 0.5)) - rigidity[i][cs - 1]) *
            temperature_tone_koeff[i][cs - 1] * RigidityInertiality.Value * step;
        unstressed[i][cs] = unstressed[i][cs-1] +
            ((1 - PressAtm.Value[cs] * gain_unstressed_pext[i]) * unstressed_zero[i]
                * (1 + gain_unstressed_adrenalin[i] * (Adrenalin.Value[cs] - 0.5))
                - unstressed[i][cs-1]) * UnstressedInertiality.Value * step;
        resistanceOutput[i][cs] = resistanceOutput_zero[i] * (volume_zero[i] /
            volume[i][cs-1]);
        #region Boundary checks
        if (rigidity[i][cs] < 0.01)
            Log.Write(LogLevel.ERROR, string.Format("Rigidity of {0} is {1} (time =
                {2})", configuration.CompartmentNames[i], rigidity[i][cs], CurrentTime));
        if (rigidity[i][cs] > RigidityMaxChange.Value * rigidity_zero[i])
        {
            rigidity[i][cs] = RigidityMaxChange.Value * rigidity[i][cs];
        }
        if (unstressed[i][cs] < 0.001)
    }
}

```

```

    Log.Write(LogLevel.ERROR, string.Format("Unstressed of {0} is {1} (time =
    {2})", configuration.CompartmentNames[i], unstressed[i][cs], CurrentTime));
    if (unstressed[i][cs] < unstressed_zero[i] / UnstressedMaxChange.Value)
        unstressed[i][cs] = unstressed_zero[i] / UnstressedMaxChange.Value;
    if (resistanceOutput[i][cs] < 0.25 * resistanceOutput_zero[i])
    {
        Log.Write(LogLevel.WARN, string.Format("Output resistance of {0} is {1}
        < 0.25*{2} - changed to {3} (time = {4})",
        configuration.CompartmentNames[i], resistanceOutput[i][cs],
        resistanceOutput_zero[i], 0.25 * resistanceOutput_zero[i], CurrentTime));
        resistanceOutput[i][cs] = 0.25 * resistanceOutput_zero[i];
    }
    #endregion
}
if (RegulateBrainFlow)
    CalculateBrainResistance(cs - 1, step);
}
private void CalculateBrainResistance(int cs, double step)
{
    int rec = configuration.Brain;
    int active = configuration.BeforeBrain;
    double p = pressure[rec][cs];
    double r0 = resistanceOutput[active][cs];
    double r = BrainFlowRegulationFunction.InnerFunction.GetValue(p);
    resistanceOutput[active][cs + 1] = resistanceOutput[active][cs]
        + BrainFlowResistanceInertiality.Value * (r * resistanceOutput_zero[active]
        - r0) * step;
}

```

Г.2. Клас базової моделі.

```

public abstract class LissovModelBase : ModelBase.ModelBase
{
    #region Constants
    public const double TRUE = 1;
    public const double FALSE = 0;
    public const double NOT_LOADED = Constants.INVALID_DOUBLE;
    #endregion

    public LissovModelBase()
    {
        Log.Prepare(this.GetType().Name + "Log.txt");
        CompressionDensity.Value = 1;
    }

    public int ModelStepsCount
    {
        get
        {
            int stepMult = (int)((CompressionDensity.Value > 1) ?
                CompressionDensity.Value : 1);
            return (int)Math.Ceiling((ExperimentTime / Step) / stepMult) + stepMult;
        }
    }

    public ParameterSafe ChangeLevelToSkip = new ParameterSafe("Change level to
        perform skip") { Value = 0.5 };
    public ParameterSafe SkipStepTime = new ParameterSafe("Skip Time") { Value = 60 };
    public ParameterSafe CompressionDensity = new ParameterSafe("Compression
        Density");
    public LissovValue ChangeLevel = new LissovValue("Change level",
        Value.ValueType.Output) { InitValue = 0, LinkExpected = false };

    public List<Parameter> GetSingleModelParameters()
    {
        var res = new List<Parameter>();
        res.Add(CompressionDensity);
        res.Add(ChangeLevelToSkip);
    }
}

```



```

        res.Add(SkipStepTime);
        return res;
    }
    protected List<Value> GetSingleModelValues()
    {
        return new List<Value>(new Value[] { ChangeLevel });
    }

    public override void CollectLists()
    {
        Values = new List<Value>();
        Parameters = new List<Parameter>();

        foreach (FieldInfo item in this.GetType().GetFields())
        {
            if (item.FieldType.Equals(typeof(Parameter)) ||
                item.FieldType.IsSubclassOf(typeof(Parameter)))
                Parameters.Add((Parameter) item.GetValue(this));

            IParameterCollection parcoll = item.GetValue(this) as
                IParameterCollection;
            if (parcoll != null) Parameters.AddRange(parcoll.getParameters());

            if (item.FieldType.Equals(typeof(Value)) ||
                item.FieldType.IsSubclassOf(typeof(Value)))
                Values.Add((Value) item.GetValue(this));

            IValueCollection valcoll = item.GetValue(this) as IValueCollection;
            if (valcoll != null)
                Values.AddRange(valcoll.getValues());
        }

        IsLoaded = true;
    }

    protected void ProcessCollections(IList<string> names)
    {
        foreach (FieldInfo item in this.GetType().GetFields())
        {
            IParameterCollection parcoll = item.GetValue(this) as
                IParameterCollection;
            if (parcoll != null)
                parcoll.Setup(names);
            IValueCollection valcoll = item.GetValue(this) as IValueCollection;
            if (valcoll != null)
                valcoll.Setup(names);
        }
    }

    private ModelSetupControlSimple _control;
    public override UserControl GetControl()
    {
        if (_control == null) _control = new ModelSetupControlSimple(this);
        return _control;
    }
    #region Load and save

    /// <summary>
    /// Inserts double.MinValue to all Parameters and Values to check after load that
    /// everything is loaded
    /// </summary>
    protected void MarkAllUnloaded()
    {
        foreach (var item in GetParameters())
            item.Value = NOT_LOADED;
        foreach (var item in GetValues())
            item.InitValue = NOT_LOADED;
    }

    /// <summary>

```

```

/// Checks that there are no double.MinValue in any of Parameters and Values -
/// that means that loader processed every field
/// </summary>
protected bool CheckAllLoaded()
{
    bool allOk = true;
    foreach (var item in GetParameters())
        if (item.Value == NOT_LOADED)
        {
            Log.Write(this.Name, LogLevel.WARN, "Parameter {0} not loaded",
                item.Name);
            item.Value = 0;
            allOk = false;
        }
    foreach (var item in GetValues())
        if (item.InitValue == NOT_LOADED ||
            (item.Type == Value.ValueType.Input &&
                (string.IsNullOrEmpty(item.LinkModelName) ||
                string.IsNullOrEmpty(item.LinkValueName))))
        {
            Log.Write(this.Name, LogLevel.WARN, "Value {0} not loaded",
                item.Name);
            allOk = false;
        }

    return allOk;
}

public override object FromXml(XmlElement currentElement)
{
    MarkAllUnloaded();
    object o = base.FromXml(currentElement);
    CheckAllLoaded();
    return o;
}

#region Old complex
public void LoadOldModelParameters(string filename)
{
    Log.Write(LogLevel.INFO, string.Format("Start loading model from {0}",
        filename));
    XmlDocument xml_file = new XmlDocument();
    xml_file.Load(filename);
    XmlElement xml = xml_file.ChildNodes[0] as XmlElement;
    if (xml.ChildNodes[0].Name == "One_model")
    {
        LoadOLEFromNode(xml.ChildNodes[0].ChildNodes[1] as XmlElement); // take
            model_data
    }
    else
    {
        foreach (XmlElement item in xml.ChildNodes[0].ChildNodes)
        {
            if (item.Attributes.Count > 0 && item.Attributes[0].Value ==
                VP_OLE_GUID)
            {
                LoadOLEFromNode(item.ChildNodes[0] as XmlElement);
            }
        }
    }
    Log.Write(LogLevel.INFO, string.Format("Data loading successfully
        completed"));
}

private void LoadOLEFromNode(XmlElement xml)
{
    if (xml == null) throw new Exception("Could not find model to load");
    xml = xml.GetChildNode("parameters");
    if (xml == null) throw new Exception("Could not find parameters node");
    LoadOLEFromParametersNode(xml);
}

```

```

public virtual void LoadOLEFromParametersNode(XmlElement xml)
{
    Log.Write(LogLevel.ERROR, "Loading from VP_OLE format not implemented for
        model {0}", Name);
}
#endregion

#endregion

#region Calculations

public int CurrStep;

protected decimal CurrTime
{
    get { return stepMethod == StepMethod.CalculateNext ? CurrentTime :
        CurrentTime - Step; }
}

public override void BeforeCalculate()
{
    base.BeforeCalculate();

    PrepareBeforeCalculations();
}

protected virtual void PrepareBeforeCalculations()
{
    #region Override of Tania
    CurrentTime = Step;
    CurrentStep = 1;
    #endregion

    if (stepMethod == StepMethod.CalculateNext)
        CurrStep = 1;
    else
        CurrStep = 0;

    lastCompressed = 0;
    lastCompressedTime = 0;

    this.CalculatingState = ModelBase.Enums.CalculatingStates.NotStarted;
}

internal struct PerformanceCounters
{
    public double caclulationTime;
    public decimal skippedTime;
}
private PerformanceCounters performance;

public override void Calculate()
{
    bool skippedLastStep = false;
    performance = new PerformanceCounters() { caclulationTime = 0, skippedTime = 0
        };

    CalculatingState = ModelBase.Enums.CalculatingStates.InProcess;

    while (CurrentTime < ExperimentTime)
    {
        if (CalculatingState != ModelBase.Enums.CalculatingStates.InProcess)
            continue;

        RaiseEvent_CycleStarted(this);

        #if FIRST_STEPS_CALCULATE_HASH
        if (CurrStep < 3 && lastCompressed == 0) //first steps
        {
            Log.Write(LogLevel.INFO, "Model [{0}] values hash at step {1} is
                [{2}]", this.Name, CurrStep, this.GetModelHash(CurrStep));
        }
        #endif
    }
}

```

```

    }
#endif

    try
    {
        DateTime calcStart = DateTime.Now;

        if ((CompressionDensity.Value <= 1 || lastCompressed == CurrStep) &&
            GetChangeLevel() < ChangeLevelToSkip)
        {
            PerformSkip();
            RaiseEvent_CycleStarted(this);
            skippedLastStep = true;
        }

        Cycle();

        if (ChangeLevel != null)
            ChangeLevel[CurrStep + 1] = GetChangeLevel() / (double)Step;

        performance.caclulationTime += (DateTime.Now -
            calcStart).TotalMilliseconds;
    }
    catch (Exception ex)
    {
        RaiseEvent_ExceptionOccurred(this, ex);
        if (this.Thread != null)
            this.Thread.Abort();
    }

    RaiseEvent_CycleCalculated(this);

    CurrStep++;

    CompressValues();

    CurrentTime += Step;
    CurrentStep++;

    if (skippedLastStep)
    {
#if DEBUG_LOGGING
        Log.Write(LogLevel.INFO, "Change level after first Cycle after skip is
            [{0}]", GetChangeLevel());
#endif
        skippedLastStep = false;
    }
}

CalculatingState = ModelBase.Enums.CalculatingStates.Finished;
Log.Write(LogLevel.INFO, "Calcuation time of model [{0}] is: {1} ms",
    this.DisplayName, performance.caclulationTime);
if (ChangeLevelToSkip.Value > 0)
    Log.Write(LogLevel.INFO, true, "Skipped time for model [{0}] is {1}s ({2}%
        of Experiment time)", this.DisplayName,
        performance.skippedTime, 100 * performance.skippedTime /
        ExperimentTime);
}

#region Compression
private int lastCompressed;
private decimal lastCompressedTime;
public void CompressValues()
{
    if (CompressionDensity.Value <= 1) return;
    if (lastCompressed + CompressionDensity.Value > CurrStep) return;

    lastCompressed++;
    foreach (var item in GetValues())
    {
        if (item is LissovValue)

```

```

        (item as LissovValue).Value[lastCompressed] = (item as
            LissovValue).Value[CurrStep];
    }
    lastCompressedTime = lastCompressed * Step *
        (decimal)CompressionDensity.Value;
    CurrStep = lastCompressed;
    CurrentStep = CurrentStep - (int)CompressionDensity.Value + 1;
}

public override double GetValueByNameAndTime(string valueName, decimal time)
{
    if (time > CurrTime + Step)
        throw new Exception(string.Format("Cannot get value at time {0} - last
            calculated is {1}", time, CurrTime));
    Value v = GetValueByName(valueName);
    return GetValueByTime(v, time);
}

public override double GetValueByTime(Value v, decimal time)
{
    if (v is IDynamicValue)
        return (v as IDynamicValue).GetValueByTime(time);

#if INTERPOLATE_VALUES
    try
    {
        LissovValue lv = v as LissovValue;
        if (CompressionDensity.Value > 1 && lv != null)
        {
            int sn;
            double steptime;
            double valstep;
            double step = (double)Step;
            if (time < lastCompressedTime)
            {
                sn = (int)((double)time / (step * CompressionDensity.Value));
                steptime = sn * (step * CompressionDensity.Value);
                valstep = (step * CompressionDensity.Value);
            }
            else
            {
                //sn = lastCompressed + (int)((time - lastCompressedTime) / Step);

                int noncomprSteps = (int)((time - lastCompressedTime) / Step);
                sn = lastCompressed + noncomprSteps;
                steptime = (double)lastCompressedTime + noncomprSteps * step;
                valstep = step;
            }

            if (sn > lv.Value.Length - 1)
            {
                Log.Write(LogLevel.WARN, "Request to give value for step {0} from
                    {1}", sn, v.Value.Length);
                return lv.Value[lv.Value.Length - 1];
            }

            if (lv.NoInterpolation)
                return lv.Value[sn];
            else
                return lv.Value[sn] + (lv.Value[sn + 1] - v.Value[sn]) *
                    ((double)time - steptime) / valstep;
        }
        else
            return v.Value[(int)Math.Floor(time / Step)];
    }
    catch (Exception ex)
    {
        Log.Write(LogLevel.ERROR, "Exception [L001]: " + ex.Message);
        return 0;
    }
}
#else

```

```

LissovValue lv = v as LissovValue;
if (CompressionDensity.Value > 1 && lv != null)
{
    int sn;
    if (time < lastCompressedTime)
    {
        sn = (int)(time / (Step * CompressionDensity.Value));
    }
    else
        sn = lastCompressed + (int)((time - lastCompressedTime) / Step);
    return lv.Value[sn];
}
else
    return v.Value[(int)Math.Floor(time / Step)];
#endif
}

#endregionregion

#region Skips
/// <summary>
/// Measure of changes during last cycle in a scale [0..1]
/// 0 is no changes at all, system is fully stable
/// 1 is infinite change
/// </summary>
public virtual double GetChangeLevel()
{
    return 1;
}

public List<decimal> UnbreakablePoints = new List<decimal>();

public virtual void PerformSkip()
{
    long fromStep = CurrStep;
    decimal fromTime = CurrentTime;

    decimal skipTime = (decimal)SkipStepTime.Value;
    foreach (decimal point in UnbreakablePoints)
    {
        if (point > CurrentTime && point < CurrentTime + skipTime)
        {
            skipTime = point - CurrentTime;
        }
    }
    int bigStepC = (int)Math.Floor(skipTime / (Step *
        (decimal)CompressionDensity.Value));
    CopyValuesToSkip(bigStepC);
    CurrStep += bigStepC;
    CurrentStep += bigStepC;
    lastCompressed += bigStepC;
    lastCompressedTime += (bigStepC * Step * (decimal)CompressionDensity.Value);
    CurrentTime += (bigStepC * Step * (decimal)CompressionDensity.Value);
    FinalizeSkip(fromStep);

    #if DEBUG_LOGGING
    Log.Write(LogLevel.INFO, "Skipped from time [{0}] to time [{1}] (steps {2} to
        {3})", Math.Round(fromTime, 6), Math.Round(CurrentTime, 6),
        fromStep, CurrStep);
    #endif
    performance.skippedTime += CurrentTime - fromTime;
}

protected virtual void CopyValuesToSkip(int stepCount)
{
    foreach (var item in GetValues())
    {
        double valDiff = item.Value[CurrStep] - item.Value[CurrStep - 1];
        for (int step = CurrStep; step < CurrStep + stepCount; step++)
        {
            item.Value[step + 1] = item.Value[step] + valDiff;
        }
    }
}

```

```

    }
}
}
#endregion
#endregion

#region Max Step Info
public class MaxStepInfo
{
    public string Text;
    public double Step;
}

public virtual MaxStepInfo GetMaxStepInfo()
{
    return new MaxStepInfo()
    {
        Text = "Undefined",
        Step = Constants.INVALID_MAX_DOUBLE
    };
}
#endregion

#region Validation
public struct ValidateResult
{
    public int WarnCount;
    public int ErrorCount;

    public static ValidateResult operator +(ValidateResult v1, ValidateResult v2)
    {
        return new ValidateResult()
        {
            ErrorCount = v1.ErrorCount + v2.ErrorCount,
            WarnCount = v1.WarnCount + v2.WarnCount
        };
    }
}

public virtual ValidateResult Validate()
{
    return new ValidateResult()
    {
        WarnCount = 0,
        ErrorCount = 0
    };
}

public virtual double GetModelHash()
{
    return GetModelHash(-1);
}

public virtual double GetModelHash(long step)
{
    return GetModelHash(true, true, true, true, step);
}

public virtual double GetModelHash(bool includeParameters, bool includeInputs,
    bool includeOutputs, bool includeInternals, long step)
{
    double hash = 0;
    if (includeParameters)
    {
        foreach (var item in GetParameters())
        {
            hash += item.Value;
            if (item.Value > Constants.INVALID_MAX_DOUBLE ||
                item.Value < Constants.INVALID_DOUBLE)
                Log.Write(LissovLog.LogLevel.ERROR, "Max double value of
                    parameter: [{0}]", item.Name);
        }
    }
}
}

```

```

foreach (var item in GetValues())
{
    double d;
    if ((item.Type == Value.ValueType.Input && includeInputs)
        || (item.Type == Value.ValueType.Output && includeOutputs)
        || (item.Type == Value.ValueType.Internal && includeInternals))
    {
        if (step < 0)
            d = item.InitValue;
        else
            d = item.Value[step];
        hash += d;
        if (d > Constants.INVALID_MAX_DOUBLE ||
            d < Constants.INVALID_DOUBLE)
            Log.Write(LissovLog.LogLevel.ERROR, "Max double value of
                parameter: [{0}]", item.Name);
    }
}
return hash;
}
#endregion

protected void ReadInputs(long fromStep, long lastBigStep)
{
    decimal bigStep = Step * (decimal)CompressionDensity.Value;
    decimal time = lastBigStep * bigStep;
    foreach (var item in this.GetValues())
    {
        if (item.Type == Value.ValueType.Input)
        {
            IModel model = Configuration.GetModelByName(item.LinkModelName);
            while (model.GetLastCalculatedTime() < time - Step)
            {
                System.Threading.Thread.Sleep(0);
            }

            for (long step = fromStep; step < lastBigStep; step++)
            {
                item.Value[step] = model.GetValueByNameAndTime(item.LinkValueName,
                    step * bigStep);
            }
        }
    }
}

public override XmlElement ResultToXml(XmlElement parentElement)
{
    string prefix = DateTime.Now.ToString("[dd:MM:yyyy HH:mm] ");
    foreach (var value in Values)
        value.DisplayName = prefix + value.DisplayName;
    decimal step = Step;
    Step = Step * (decimal)CompressionDensity.Value;
    var res = base.ResultToXml(parentElement);
    Step = step;
    foreach (var value in Values)
        value.DisplayName = value.DisplayName.Substring(prefix.Length);
    return res;
}

protected List<LissovValue> DynamicValues = new List<LissovValue>();
public void AddDynamicValue(LissovValue value)
{
    DynamicValues.Add(value);
    Values.Add(value);
}
}

```